UNIVERSITE PARIS XII

FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

ANNEE 1975

N° 99

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLÔME D'ETAT)

PAR

GENEVIÈVE VERET NÉE BERTELET

Née le 17 Juin 1948 à CRETEIL

MANIFESTATIONS D'INTOLERANCE AU COURS DU TRAITEMENT DU PSORIASIS PAR MECHLORETHAMINE EN APPLICATIONS LOCALES

PRÉSIDENT DE THÈSE : MONSIEUR LE PROFESSEUR TOURAINE RENÉ

UNIVERSITE PARIS XII

FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

ANNEE 1975 N°.....

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLÔME D'ETAT)

PAR

GENEVIÈVE VERET NÉE BERTELET

Née le 17 Juin 1948 à CRETEIL

MANIFESTATIONS D'INTOLERANCE AU COURS DU TRAITEMENT DU PSORIASIS PAR MÈCHLORETHAMINE EN APPLICATIONS LOCALES

PRÉSIDENT DE THÈSE : MONSIEUR LE PROFESSEUR TOURAINE RENÉ

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MANIFESTATIONS D'INTOLERANCE

AU COURS DU TRAITEMENT DU PSORIASIS

PAR MECHLORETHAMINE
EN APPLICATIONS LOCALES

"Il faut prier Sainte Tarsille
pour guérir du Psoriasis"

A Monsieur le Professeur René TOURAINE,

qui m'a accueillie pendant un an et demi dans son Service et grâce à qui j'ai découvert la Dermatologie.

A Monsieur Jean REVUZ,

qui m'a toujours prodigué de précieux conseils et dont j'ai toujours apprécié la gentillesse et l'ouverture d'esprit.

A Madame Catherine MATHORET,

avec qui j'ai préparé cette thèse qui fut

à l'origine d'une amitié qui m'est chère.

A mon époux,

qui a toujours su faire preuve de patience et de compréhension à l'égard de mon travail, avec toute la tendresse que je lui porte.

A mes parents,

qui n'ont négligé aucun effort pour me permettre de poursuivre mes études, avec toute l'affection qui m'attache à eux.

A mes beaux-parents,

dont les qualités humaines sont un modèle

que je souhaite vivre auprès des malades

que je rencontrerai.

A Mademoiselle Anne-Marie BORG,

avec qui j'ai partagé le travail de ces sept années d'Etudes Médicales et avec qui j'ai la chance d'aborder une spécialité : qu'elle trouve ici le témoignage de ma reconnaissance et de ma sincère affection.

I N T R O D U C T I O N

La chimiothérapie de divers cancers par substances antimitotiques administrées par voie générale a fait naître de nouvelles idées d'application :

Adair et Bagg (1) en 1931 tentent de traiter certains cancers cutanés par applications locales de sulfure de dichloroéthyl (substance antimitotique : gaz azoté mis en solution).

En 1959, Haserick, Richardson et Grant (8) introduisent le traitement local du Mycosis Fungoïde par méchloréthamine.

En 1962, par extension Madison et Haserick (12) essaient ce même traitement chez 29 patients présentant des dermatoses variées bénignes et malignes : Mycosis Fungoïde, Maladie de Hodgkin, cancer cutané, Maladie de Bowen, Parapsoriasis en plaques, Parapsoriasis en gouttes, syndrôme de Sésary, verrues plantaires, lichen plan hypertrophique ... toutes maladies mettant en cause un processus évolutif de prolifération que l'on espère stopper par un traitement de type antimitotique.

Le Psoriasis, maladie élective en Dermatologie, a été étudié depuis fort longtemps ... il n'est pas de mois sans publication à son sujet ! malgré cela, on ignore toujours la cause de cette dermatose érythémato-squameuse bénigne dont le retentissement ne doit pas être négligé : on parle beaucoup du psychisme un peu particulier du psoriasique ; il faut reconnaître qu'il est bien difficile de faire la part entre un "soi-disant terrain psychique" qui favoriserait l'apparition du Psoriasis et le retentissement secondaire que peut avoir une telle dermatose lorsque le patient est atteint de façon chronique et généralisée : pendant des années ce malade doit s'habiller en fonction de l'extension de ses plaques, afin de les dissimuler, n'ose pas exhiber ses mains dont les ongles peuvent être très remaniés, voit sa literie envahie par les squames après chaque nuit et souffre éventuellement d'un rhumatisme invalidant.

Malgré la bénignité de cette affection, il est donc très important de découvrir un traitement véritablement efficace : dans ce domaine tout, ou presque tout, a été tenté avec plus ou moins de succès ; jusqu'à ces dernières années la préférence allait au décapage par pommade de Brocq, ou vaseline salicylée dans les cas moins sévères, puis suivait un traitement d'entretien par corticoïdes locaux ; les cas les plus désespérants étant traités par antimitotiques administrés par voie générale. Les inconvénients de ces techniques sont bien connus :

— le Brocq est un traitement très salissant nécessitant une hospitalisation,

— les corticoïdes locaux exposent à l'atrophie cutanée, à la résorption d'une dose non négligeable de produit lorsque le sujet emploie quotidiennement plusieurs tubes d'une telle pommade,

— les antimitotiques par voie générale conduisent à un retentissement hématologique, une sensibilité plus grande aux infections diverses ....

Il fallait donc trouver autre chose.

Nous disons que l'étiologie du Psoriasis reste à l'heure actuelle un mystère ; cependant des études histo-physiopathologiques montrent que le temps de renouvellement de l'épiderme, au niveau des plaques érythémato-squameuses, se trouve considérablement accéléré par rapport à la peau normale.

L'idée nouvelle de Van Scott et Reinertson en 1959 (20) a donc été le traitement de 3 patients atteints de Psoriasis par méchloréthamine en applications locales, dans le but de ralentir cette multiplication de la couche de Malpighi ; la technique d'alors était de badigeonner les lésions de méchloréthamine en solution et de laisser les plaques traitées, sous occlusion, jusqu'à l'application suivante.

Nurse en 1963 (15) applique d'autres solutions d'antimitotiques sous occlusion, sur des lésions de Psoriasis :

- du 5 F.U. à la dose de 250 mg dans 5 ml de solution
- du 6 M.T. ou 6 Murcaptopurine à dose identique
- du Méthotrexate à la dose de 25 mg dans 5 ml de solution.

Il n'obtient une régression clinique et histologique des lésions que pour le 5 F.U., en applications quotidiennes pendant 5 à 10 jours de plus, il note un inconvénient : l'apparition d'un érythème un peu érosif péri-lésionnel.

Fry en 1967 (7) reprend l'essai par méthotrexate de façon identique, sous occlusion, chez 9 patients atteints de Psoriasis et conclut, contrairement à Nurse à l'efficacité non négligeable de cette substance malgré l'apparition du même type d'incident : érythème érosif péri-lésionnel.

En 1971, Heydenreich (9) propose un traitement par Thiotépa : 14 psoriasiques épais et résistants aux traitements habituels sont soumis à des applications de Thiotépa sous occlusion ; il obtient ainsi 11 bons résultats thérapeutiques sur 14 cas, au bout de 19 jours de traitement ; 2 de ces 11 patients présentent des signes d'irritation et 2 arrêts définitifs du traitement sont préconisés pour leucopénie.

Revenons maintenant au traitement par méchloréthamine nous n'insisterons pas sur l'évolution des techniques et des résultat thérapeutiques obtenus car cette étude est faite parallèlement dans la Thèse de Madame Mathoret (Thèse Faculté Créteil 1975) qui reprend tous ces éléments.

: - : - : - : - : - :

P R E S E N T A T I O N

Nous disposons de 118 dossiers de malades atteints de Psoriasis, qui ont débuté un traitement local par méchloréthamine en applications locales avant le 1er Janvier 1974. Dans ce groupe nous retrouvons les 69 patients étudiés en 1974 par Madame Boulvin (2) dont certains offrent un recul plus appréciable.

Madame Mathoret étudie parallèlement les résultats thérapeutiques obtenus dans le Service de Monsieur Touraine chez ces 118 patients ; je ne m'attacherai qu'aux incidents et manifestations d'intolérance auxquels expose cette technique nouvelle.

Nous avons déjà souligné l'importance de trouver un traitement efficace du Psoriasis ; il serait d'autant plus appréciable d'en découvrir un qui ne présenterait pas d'incident majeur : la méchloréthamine en applications locales offre l'avantage d'un traitement

- propre
- facile d'emploi
- ne donnant pas de complication humorale,

par contre nombre d'incidents ont été décrits par Waldorf en 1967 (22) et Elalouf-Girard-Grupper en 1970 (3) à propos du traitement du Mycosis Fungoïde ; par Mandy-Taylor-Halprin en 1971 (13), Zackeim et Arnold en 1972 (23), Touraine-Revuz-Boulvin en 1973 et 1974 (19) et (2) à propos du Psoriasis.

Le but du travail du Service de Monsieur Touraine est d'arriver à traiter de façon prolongée, par une dose d'entretien, un maximum de patients atteints de Psoriasis en limitant, si possible, les effets secondaires afin de pouvoir poursuivre le traitement, espérant ainsi diminuer voire supprimer le nombre de poussées de la maladie.

Le traitement proposé prend donc la forme suivante :

En cas de poussée de Psoriasis :

Traitement d'ATTAQUE par

- Brocq en hospitalisation suivi éventuellement de quelques jours de corticoïdes locaux,

- ou Vaseline Salicylée à 5 % en ambulatoire,
- ou méchloréthamine en applications quotidiennes en ambulatoire.

Puis traitement d'ENTRETIEN par méchloréthamine en applications locales à doses dégressives pour atteindre en 3 semaines à 1 mois une fréquence de 2 applications par semaine.

La solution employée est une solution contenant 10 mg dans 50 ml soit une ampoule de méchloréthamine de 2 ml dans une ampoule de 8 ml de solvant plus 40 ml d'eau distillée ; la concentration obtenue est $2\text{-}10^{-4}$ g/L. Cette solution doit être préparée extemporanéement et jetée après chaque usage ; le patient doit laisser sécher la solution avant de se rhabiller, ne jamais l'appliquer sur le visage

les plis

les zones muqueuses

le cuir chevelu

Aucune précaution vis-à-vis des mains ne semble nécessaire pour faire les badigeons : aucun incident particulier n'est survenu dans ces conditions.

Ces précisions techniques sont importantes car un certain nombre de manifestations à type de brûlures ou d'érythème sont dûes à des erreurs d'emploi.

: - : - : - : - : - :

ETUDE DETAILLEE DES EFFETS SECONDAIRES (OU MANIFESTATIONS D'INTOLERANCE) OBTENUS LORS DU TRAITEMENT PAR MECHLORETHAMINE EN APPLICATIONS CUTANEES CHEZ 118 MALADES ATTEINTS DE PSORIASIS

Parmi l'ensemble des dossiers étudiés, un certain nombre seulement a présenté des effets secondaires : 56 cas/118, soit 47,5 %. En fait nous verrons, par une étude approfondie, que certains dossiers prêtent à discussion ; il faut, en effet, tenir compte du psychisme un peu particulier du malade psoriasique ; on peut ainsi éliminer 8 dossiers/56 ce qui ramène le nombre de dossier étudiés présentant des effets secondaires à 48/118 soit 40 %.

Malades traités par méchloréthamine	118
Effets secondaires	40 % des cas

Faisons tout de suite deux remarques :

1/ Strictement aucune anomalie biologique, en particulier hématologique (contrôlée par numération-formule sanguine), hépatique (contrôlée par bilan hépatique) ou rénale (contrôlée par urémie et créatininémie) n'a été remarquée, ce qui confirme encore les données de la littérature

Epstein Ugel Arch. of Derm. 102, nov. 70

Taylor Halprin Arch. of Derm. 103, mar. 71

Thèse Boulvin Faculté de Créteil, mar. 74

2/ L'hyperpigmentation provoquée par la méchloréthamine, survenant généralement dans le premier mois de traitement, ne sera pas considérée comme une manifestation d'intolérance mais comme un incident mineur ; en effet, cette hyperpigmentation s'estompe dès que l'on diminue la fréquence du nombre des applications locales.

Dans un cas seulement, chez une femme, cette hyperpigmentation a conduit à l'arrêt définitif du traitement pour des raisons esthétiques.

: - : - : - : - : - :

De nombreux effets secondaires, déjà décrits dans la Thèse de Madame Boulvin (Faculté de Médecine de Créteil Mar.74) ont été étudiés au cours du traitement par méchloréthamine.

Voyons quelques caractéristiques de ces divers effets secondaires.

PRURIT - BRULURES - ERYTHEME

Prurit et brûlures sont deux manifestations subjectiv d'intolérance contrairement à l'érythème, effet objectif ; l'existence d'un prurit est parfois difficile à apprécier car il existe des malades dont le Psoriasis est lui-même plus ou moins prurigineux : nous avons éliminé ces cas de notre étude.

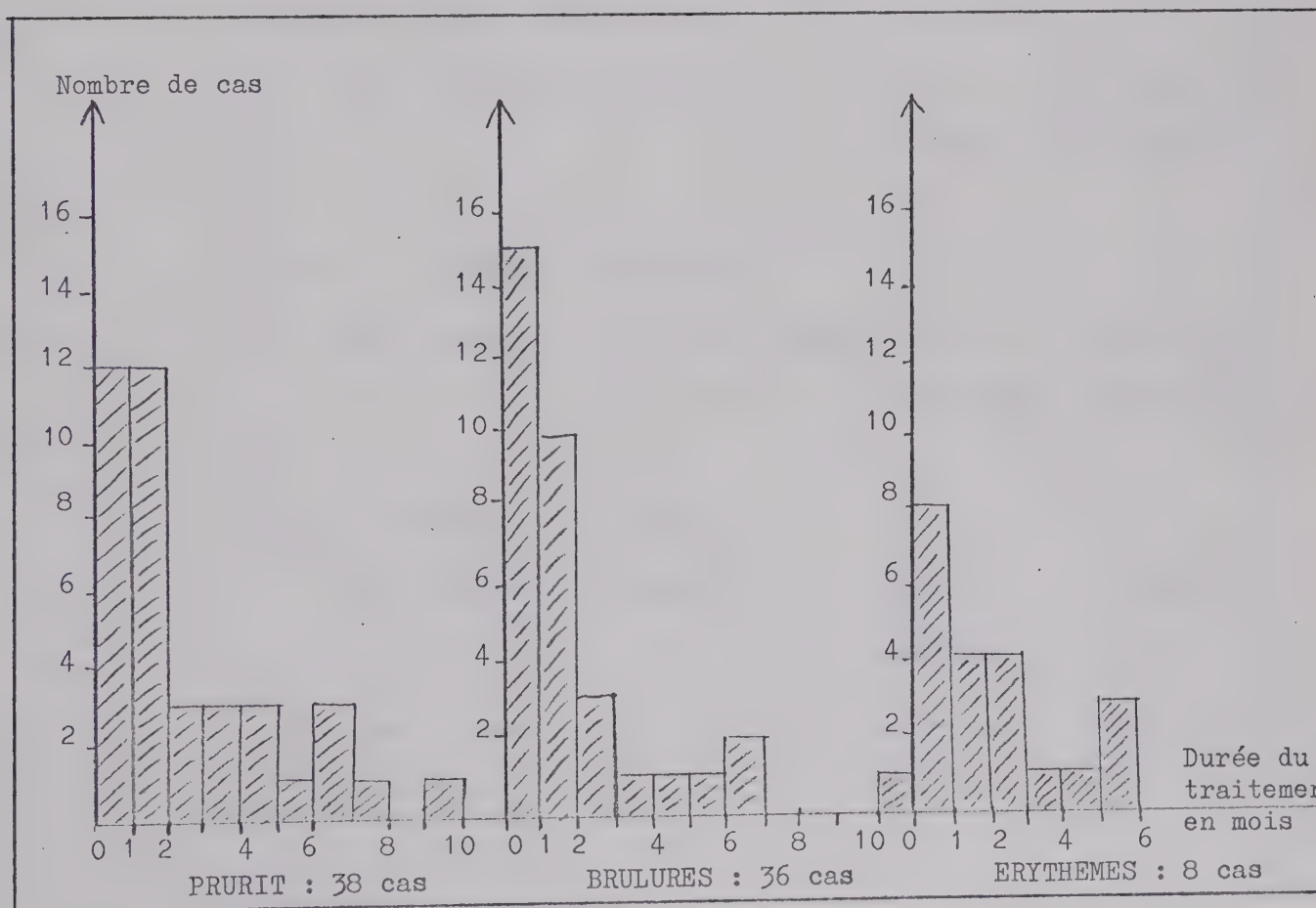
Prurit et brûlures peuvent se manifester soit immédiatement après une application cutanée, durant alors une dizaine de minutes, soit dans les deux à six heures après une application pour une durée de douze à vingt quatre heures ; l'érythème suit ce deuxième mode, nous ne retiendrons que celui-ci.

La fréquence relative de chacun de ces trois effets secondaires est très variable ; de plus, un même patient présente généralement plusieurs types de manifestations d'intolérance.

C'est ainsi que l'on trouve :

du PRURIT	dans 38 dossiers/56 soit 68 % des cas
des BRULURES	dans 36 dossiers/56 soit 64 % des cas
un ERYTHEME	dans 21 dossiers/56 soit 37 % des cas

Leurs conditions d'apparition, pour la première fois, sont parallèles ; les graphiques ci-dessous représentent la date d'apparition de chaque effet secondaire étudié, par rapport au début du traitement par méchloréthamine.



L'apparition de ces trois manifestations se situe donc, pour la majorité des cas, dans les deux premiers mois de traitement ; c'est vrai pour :

le PRURIT dans 24 cas/38

les BRULURES dans 24 cas/36

l'ERYTHEME dans 12 cas/21

Lors de l'apparition d'incidents thérapeutiques, une manifestation d'intolérance est rarement seule, il s'agit donc d'associations ; en effet :

pour le PRURIT : 38 dossiers

dans lesquels il apparaît (seul : 15 cas/38
(associé : 23 cas/38

pour les BRULURES : 36 dossiers

dans lesquels elles apparaissent (seules : 16 cas/36
(associées : 20 cas/36

pour l'ERYTHEME : 21 dossiers

dans lesquels il apparaît (seul : 3 cas/21
(associé : 18 cas/21

L'évolutivité d'une manifestation d'intolérance peut être de deux types :

- elle peut être permanente : c'est-à-dire, elle existe chaque fois que l'on institue un traitement par méchloréthamine à la concentration habituelle (soit $2\text{-}10^{-4}$),

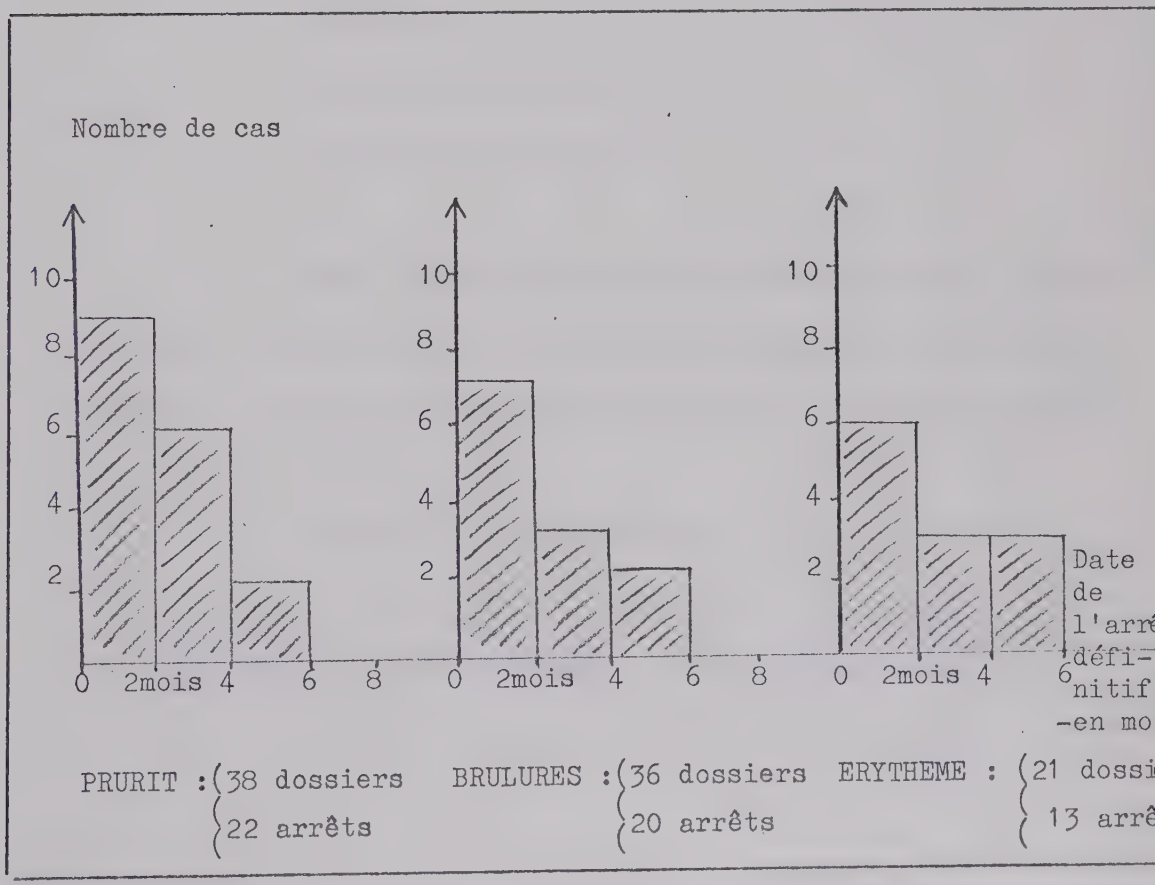
- elle peut être intermittente dans le cas contraire. Dans un certain nombre de cas cette évolutivité est inappréciable car le traitement a été arrêté définitivement dès l'apparition d'effets secondaires.

Rappelons qu'un même patient peut présenter plusieurs types de manifestations d'intolérance.

PRURIT	permanent	6 cas/38
	intermittent	23 cas/38
	d'évolutivité inappréciable	9 cas/38
BRULURES	permanentes	6 cas/36
	intermittentes	14 cas/36
	d'évolutivité inappréciable	16 cas/36
ERYTHEME	permanent	7 cas/21
	intermittent	8 cas/21
	d'évolutivité inappréciable	6 cas/21

Dans un certain nombre de cas les incidents thérapeutiques, dûs à la méchloréthamine, ont conduit à l'arrêt définitif du traitement : c'est ce que nous considérons comme les "mauvais résultats" de notre étude car ils obligent à l'abandon de ce type de traitement.

Les schémas ci-dessous donnent une idée de la répartition des différents effets secondaires lors de l'arrêt définitif du traitement : il s'agit de voir à quelle date on est obligé d'arrêter définitivement le traitement à cause de tel incident (qu'il soit seul ou associé à d'autres).



Après avoir étudié trois types d'incidents survenant au cours du traitement local par badigeons de méchloréthamine, nous allons mettre en relief une "manifestation d'intolérance" à proprement parler, que nous appellerons "phénomène de sensibilisation".

PHENOMENE DE SENSIBILISATION

Il s'agit d'une manifestation objective, complexe et fréquente associant au moins trois des effets suivants :

prurit

érythème

brûlures

vésiculation eczématiforme

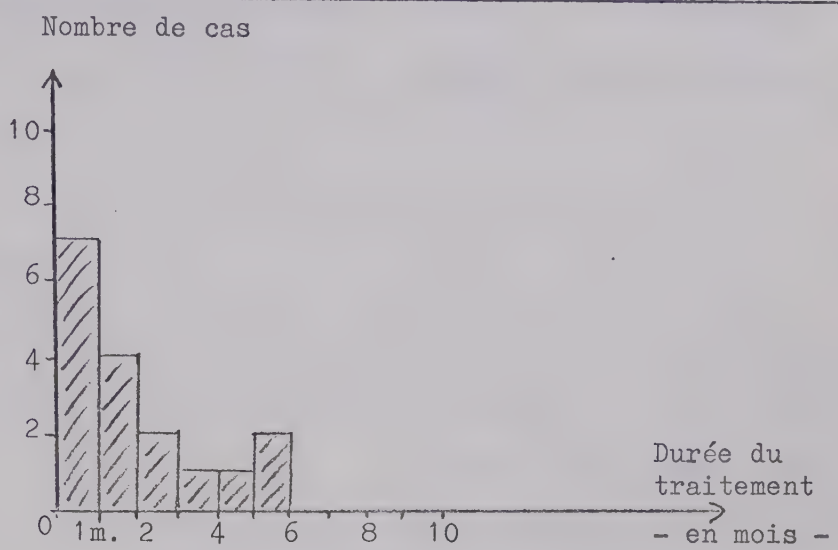
oedème sous-cutané

Son importance est toute particulière car, nous le reverrons, elle pose le problème de l'intolérance à la méchlorétamine en termes d'allergie, d'hypersensibilité de type retardé.

Reprenant le plan précédent, nous obtenons :

comme <u>fréquence</u> : | 18 dossiers/56 soit 32 % des cas |

Répartition de la date d'apparition de ce phénomène dans ces 18 dossiers :



PHENOMENE DE SENSIBILISATION : 18 cas

Dans 11 cas/18 ce phénomène apparaît dans les deux premiers mois de traitement.

Cette manifestation d'intolérance apparaît :

- d'emblée dans 11 cas/18, c'est à dire sans aucun incident thérapeutique préalable,

- après l'existence d'un ou deux des trois types étudiés précédemment : dans 7 cas/18.

Un type précis de manifestation d'intolérance ne se transforme donc pas inéluctablement en phénomène de sensibilisation au cours du temps ; d'autre part ce phénomène peut exister, seul, dans l'histoire thérapeutique d'un malade.

Quant à l'évolutivité de cette manifestation d'intolérance :

le phénomène de sensibilisation est	permanent	dans 5 cas/18
	intermittent	dans 5 cas/18
	inappréciable	dans 8 cas/18

Parmi les 5 cas de sensibilisation permanente :

4 cas/5 ont entraîné un arrêt définitif du traitement (dont 1 après un essai de dilution de la méchloréthamine),

1 cas a guéri son intolérance par une solution plus diluée (avec un recul thérapeutique d'1 mois).

Parmi les 5 cas de sensibilisation intermittente :
c'est à dire ne présentant pas de nouvel épisode à type de phénomène de sensibilisation malgré la poursuite du traitement, mais pouvant développer ultérieurement un autre type d'incident thérapeutique,

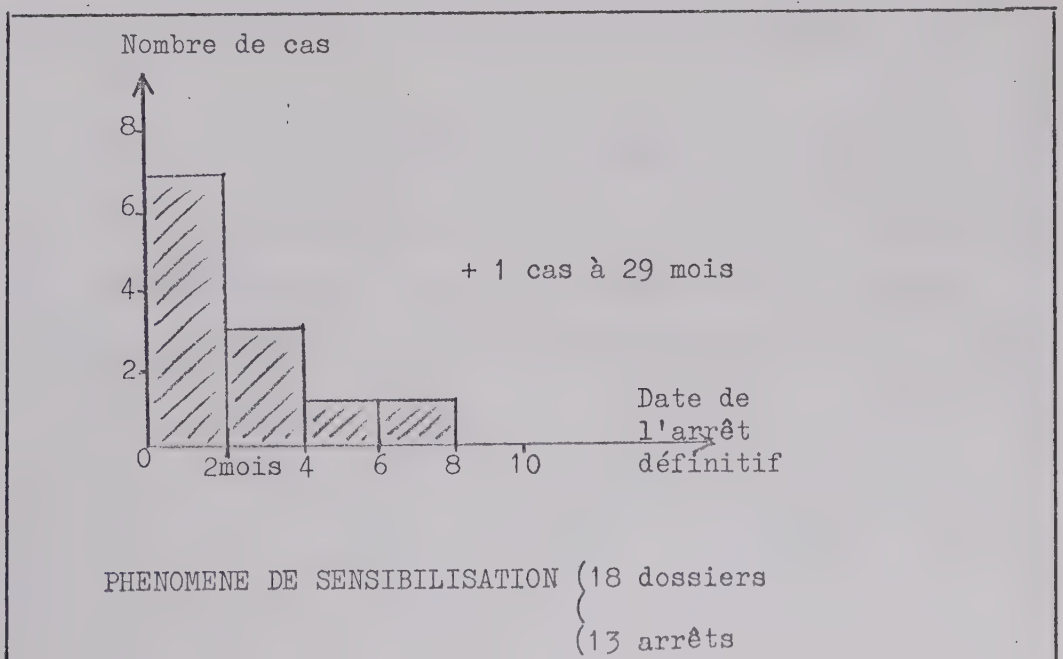
2 cas/5 ont entraîné un arrêt définitif du traitement après 1,5 à 6 mois d'évolution et des tentatives de dilution de la méchloréthamine,

3 cas/5 ont permis la poursuite d'un traitement à la concentration habituelle, soit $2\text{-}10^{-4}$ g/L.

Les 8 cas inappréciables sont dûs à un arrêt définitif du traitement dès l'apparition du phénomène de sensibilisation, probablement en raison de son intensité.

Il semble donc s'agir d'un phénomène d'hypersensibilité de type retardé qui, par phénomène de sommation conduit à une intolérance telle qu'elle oblige à l'arrêt définitif du traitement dans la majorité des cas.

Les arrêts définitifs du traitement pour phénomène de sensibilisation se produisent aux dates suivantes, selon le schéma :



Par extension, on peut rattacher un certain nombre de dossiers : quelques malades ont présenté de grandes réactions généralisées d'intolérance à la méchloréthamine ; nous en ferons simplement un résumé de dossiers, chacun étant un cas d'espèce :

- Erythrodermie : 3 cas

. Mr R... P. n° 711436 :

Apparition d'une érythrodermie au bout de trois mois et demi de traitement (soit 33 applications de méchloréthamine), avec prurit et poussée de Psoriasis. On essaie un traitement à concentration moindre : 10^{-6}, qui entraîne la rechute de cette érythrodermie ; d'où arrêt définitif de la méchloréthamine.

. Mme M... A. n° 732278 :

Erythrodermie au bout de quatre mois de traitement (soit 63 applications de méchloréthamine). Des tests épicutanés positifs conduisent à l'arrêt définitif du traitement.

. Mme D... A. n° 730504 :

Erythrodermie au bout de deux mois de traitement (soit 40 applications), avec fièvre et sensations de brûlures. Des tests positifs conduisent à l'arrêt définitif du traitement.

- Fièvre : 3 cas

Dont un déjà vu avec les érythrodermies.

.Mr T ... G. n° 710056 :

Fièvre au bout d'un mois de traitement (soit 16 applications) après une erreur de dilution : la méchloréthamine appliquée était trop concentrée ; on a donc arrêté provisoirement le traitement. Rechute quinze jours après la reprise du traitement à la concentration 10^{-4}, avec brûlures ; tout disparaît sans aucune mesure thérapeutique. Troisième manifestation de même type au bout de cinq mois et demi de traitement (soit 90 applications) que l'on traite par un arrêt provisoire du traitement. Quatrième et dernier épisode fébrile au bout de huit mois et demi de traitement (116 applications) : on arrête alors définitivement le traitement.

. Mr L ... M. n° 722596 :

Fièvre avec érythème et sensations de brûlures au bout d'un mois et demi de traitement (36 applications), qui ont été traitées par des applications de solution plus diluée : la fièvre a disparu mais érythème et brûlures persistant, le traitement a été arrêté définitivement au bout de deux mois et demi.

- Oedème : 1 cas

. Mr P ... M. n° 732230 :

Apparition d'oedèmes sous-cutanés au bout de trois mois et demi de traitement (40 applications), traités par

des applications de méchloréthamine plus diluée, 10^{-4} : tout disparaît et l'on peut ensuite reprendre un traitement classique à la concentration 2.10^{-4} sans inconvénient.

Remarques :

Il existe deux cas marginaux d'interprétation délicate :

. Mme L... S. n° 700003 :

Apparition d'un "phénomène de Koëbner"avec prurit et majoration des lésions sous méchloréthamine, au bout de trois mois et demi de traitement (33 applications). Après un essai de dilution à 10^{-6} g/L qui entraîne la rechute du même phénomène, on arrête définitivement le traitement.

.Mr G... P. n° 730549 :

Apparition de phlyctènes avec prurit et sensations de brûlures ; seules les phlyctènes disparaissent en diluant davantage la méchloréthamine, faisant penser à un effet caustique.

: - : - : - : - : - :

ETUDE SYNTHETIQUE

1/ Rappel schématique des résultats obtenus

TYPE de manifestation d'intolérance	PRURIT	BRULURES	ERYTHEME	Phénomène de sensibilisation
Nombre de patients/56	38	36	21	18
Date d'apparition $\leqslant$ 2 mois	24/38	24/36	12/21	11/18
Conditions d'apparition				
seul	15/38	13/36	3/21	-
associé	23/38	20/36	18/21	-
rien avant	-	-	-	11/18
autre chose avant	-	-	-	7/18
Arrêts définitifs du traitement	22/38	20/36	13/21	13/18

Si nous regardons ce qu'ont publié différents auteurs, nous retenons que :

Waldorf, Haynes et Van Scott (22) en 1967 obtiennent dans le traitement du Mycosis Fungoïde : 11 cas de sensibilisation à la méchloréthamine sur 16 patients, pour une concentration de $5\text{-}10^{-4}$ g/L. en applications quotidiennes.

Elalouf, Girard, Durepaire et Grupper (3) en 1970 font part d'une bonne tolérance du traitement puisqu'ils ne notent que 10 à 20 % de sensibilisation, une bonne efficacité thérapeutique. Pour eux, ce faible pourcentage d'intolérance, lors du traitement de 11 patients atteints de réticulo-hémopathies malignes, est dû à un traitement moins fréquent : 1 jour sur deux et non 1 fois par jour ; ils signalent que, lors du phénomène de sensibilisation, ils en limitent les proportions en arrêtant provisoirement la méchloréthamine qui est remplacée par des Corticoïdes locaux puis reprise à une concentration moindre. De plus, les résultats thérapeutiques leur semblent parallèles à l'effet allergique : on retrouve le principe d'une immunothérapie globale pour traiter les cancers dont un exemple actuel est la BCGthérapie dans le traitement des naevocarcinomes.

Ces deux groupes d'auteurs ont des résultats divergents ; quant à les comparer aux résultats obtenus pour le Psoriasis, cela serait hasardeux car si dans le cas du Mycosis Fungoïde la sensibilisation peut apparaître comme un élément thérapeutique favorable, nous verrons qu'il n'en est pas de même pour le Psoriasis.

Epstein et Ugel (6) en 1970, introduisent le traitement par méchloréthamine en applications locales, sans occlusion, à la concentration de $5\text{-}10^{-4}$ g/L chez 12 patients atteints de Psoriasis.

Au bout de 4 à 20 semaines de traitement quotidien ils obtiennent une amélioration clinique dans 10 cas sur 12 avec 50 % de sensibilisation dans un délai de 4 à 7 semaines. Après cette première tentative, ils essaient à nouveau le traitement chez les 6 patients non sensibilisés à raison d'une application par jour ou tous les deux jours à $5\text{-}10^{-4}$ g/L pendant au moins 2 mois, et obtiennent 3 nouveaux cas de sensibilisation ; soit un total de 9 cas/12.

Mandy, Taylor et Halprin en 1971 (13) publient leurs résultats après application quotidienne de méchloréthamine chez 7 psoriasiques, à la concentration de $2\text{-}10^{-4}$ g/L ; ils signalent l'apparition de pigmentation au bout d'une dizaine de jours de traitement, pigmentation qui disparaît 6 à 8 semaines après arrêt de la méchloréthamine ; ils relèvent des manifestations d'intolérance à type de prurit, brûlures ou érythème en début de traitement, qui disparaissent en 2 à 3 semaines et ne notent qu'un cas de phénomène de sensibilisation qui semble suivi d'une amélioration de la maladie.

En 1972, Zackheim et Arnold (23), publient des résultats à propos de 42 patients atteints de Psoriasis. Après un traitement quotidien par méchloréthamine à des concentrations variant de 1,25 à $5\text{-}10^{-4}$ g/L ils obtiennent 70 à 100 % de manifestations d'intolérance, suivant la concentration utilisée, en moins de 10 jours de traitement, conduisant alors à l'arrêt définitif ; ils différencient des "phénomènes d'irritation" à type

de prurit, d'érythème qui disparaissent ensuite malgré un traitement continu, et le "phénomène de sensibilisation", fréquent, qui limite l'emploi du produit, à type d'association de prurit, érythème, oedème, vésicules et éventuellement purpura ; toutes ces manifestations se produisant avec un maximum de fréquences à la concentration maximale employée soit $5\text{-}10^{-4}$ g/L : 50 à 80 % de sensibilisation, alors qu'ils n'en obtiennent que 20 % pour une concentration de $2{,}5\text{-}10^{-4}$ g/L de méchloréthamine.

En 1973 et 1974, les études menées dans le Service de Monsieur Touraine à propos de 69 patients, traités pendant environ 1 an, montrent qu'il existe des manifestations d'intolérance dans 35 % des cas dont 8 "phénomènes de sensibilisation" sur 69 patients, ce qui correspond à peu près à la proportion que nous trouvons actuellement.

2/ L'apparition de manifestations d'intolérance se fait essentiellement en début de traitement ; le graphique ci-après exprime le pourcentage de patients qui voient apparaître un incident thérapeutique (quel qu'il soit, pour la première fois) en fonction du nombre de malades traités pendant cette période.

Date d'apparition d'une quelconque manifestation d'intolérance :

pendant les 3 premiers mois de traitement : 44 patients

entre les 3ème et 6ème mois du traitement : 9 patients

entre les 6ème et 9ème mois du traitement : 2 patients

entre les 9ème et 12ème mois du traitement : 1 patient

Nombre de patients ayant subi un traitement d'une durée supérieure ou égale à ..... 3 mois : 118 patients

6 mois : 77 patients

9 mois : 54 patients

12 mois : 43 patients

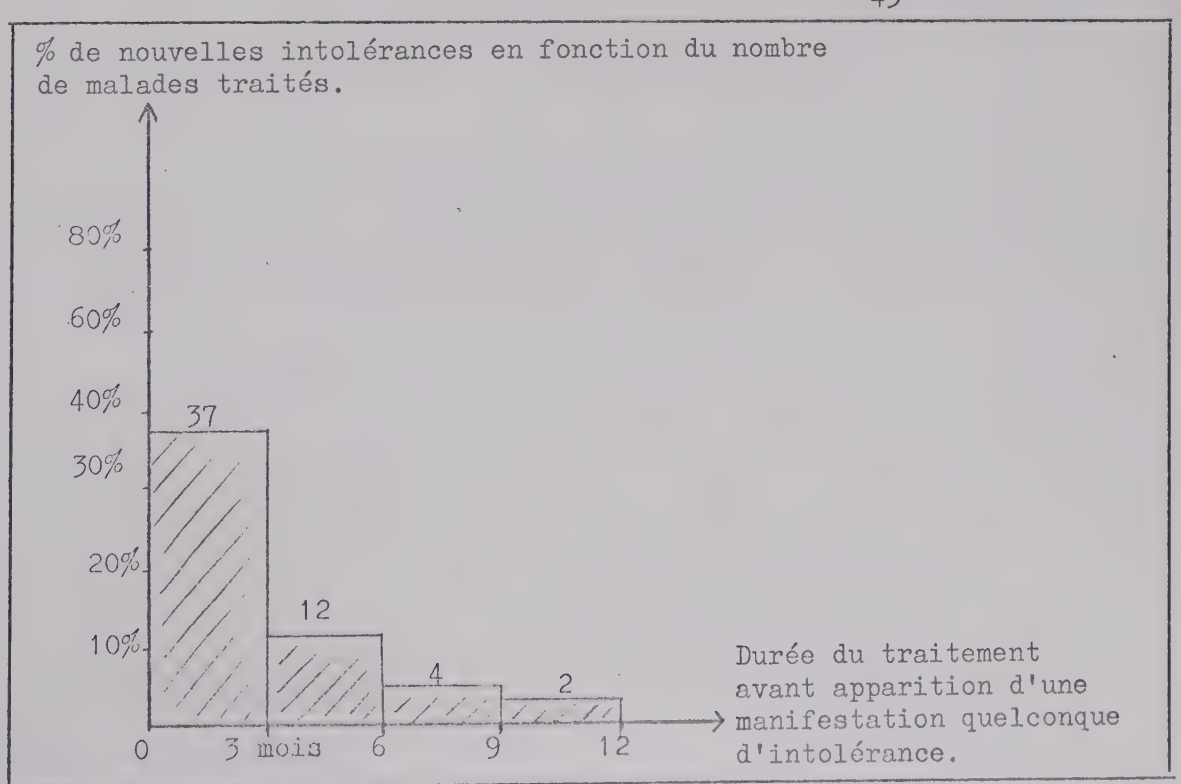
Le schéma est donc établi avec les chiffres suivants :

pour la période 0 à 3 mois de traitement : $\frac{44}{118} = 37\ \%$

3 à 6 mois de traitement : $\frac{9}{77} = 12\ \%$

6 à 9 mois de traitement : $\frac{2}{54} = 4\ \%$

9 à 12 mois de traitement : $\frac{1}{43} = 2\ \%$



3/ L'évolutivité globale des manifestations d'intolérance permet de cerner le risque auquel est exposé le patient au cours de son traitement.

Eliminons 24 dossiers de notre groupe de 58, ce qui ramène notre étude à 32 dossiers ; en effet, on ne peut apprécier l'évolutivité dans ces 24 cas pour différentes raisons :

- 15 dossiers = arrêt définitif du traitement, d'emblée dès la première apparition d'un quelconque effet secondaire,

- 1 dossier = malade non revu en consultation après la première manifestation d'intolérance apparue,

- 1 dossier = incident thérapeutique à type de brûlure dûe à une erreur technique de dilution,

- 7 dossiers présentent un discret prurit transitoire dont on peut sérieusement discuter l'objectivité.

TYPE D'EVOLUTION DES MANIFESTATIONS D'INTOLERANCE - Etude de 32 dossiers -		Nombre de dossiers	Nombre d'ARRETS DEFINITIFS du traitement
un seul type d'effet secondaire dans toute l'histoire du traitement			
Types	Brûlures	4	1
	Phénomène de sensibilisation	5	4
un seul type d'association d'effets secondaires dans toute l'histoire du traitement		2	2
Types variés d'effets secondaires : en associations ou non, se succédant dans le temps.	⟹ phénomène de sensibilisation ⇓ ↳ Arrêt définitif du traitement	8	8
	⟹ Arrêt définitif du traitement sans phénomène de sensibilisation	5	5
	Supportables, intermittents, permettant de continuer le traitement	8	0

Ce tableau suscite quelques commentaires :

- Nous disposons de 32 dossiers dont l'évolutivité des manifestations d'intolérance est appréciable.

- Le phénomène de sensibilisation qui nous intéresse particulièrement se révèle très fréquent puisque nous le retrouvons dans 13 dossiers/32 soit 40 % des cas et conduit le plus souvent à l'arrêt définitif du traitement : c'est le motif de 60 % des arrêts définitifs "valables" (12/20), c'est-à-dire si l'on exclut les arrêts définitifs du traitement d'emblée dès l'apparition d'un signe quelconque d'intolérance à la méchloréthamine.

- Les manifestations d'intolérance entrainent 20 arrêts définitifs/32 dossiers soit dans 62 % des cas.

- Les "bons résultats" étant ceux qui, malgré les manifestations d'intolérance peuvent continuer le traitement s'élèvent au nombre de 11/32 soit 38 % des cas.

Schématiquement :

ETUDE D'EVOLUTIVITE DES MANIFESTATIONS D'INTOLERANCE :

- 32 dossiers -

Phénomène de sensibilisation : 40 % des cas

Arrêts définitifs du traitement pour manifestation d'intolérance : 62 % des cas

Arrêts définitifs pour phénomène de sensibilisation : 60 % des arrêts définitifs

Bons résultats : 38 %

: - : - : - : - : - :

EPIDERMOTESTS

L'intérêt de pratiquer des tests épicutanés réside dans une approche de la théorie immunologique des phénomènes d'intolérance induits par la méchloréthamine et une adaptation du traitement en diluant la solution jusqu'à une valeur où les tests sont négatifs.

Des tests ont été pratiqués chez 24 patients/56.

Les techniques employées consistent en :

- deux séries comparatives de tests cutanés en patch et en open ; le patch a un diamètre de 1 à 2 cm et pose le problème du rôle du vieillissement de la solution : en effet

certains patients ont présenté des manifestations cliniques d'intolérance à la méchloréthamine pour avoir employé plusieurs jours de suite une même préparation, nous conseillons donc de jeter chaque jour le reste de solution de méchloréthamine et de faire chaque jour une solution fraîche pour le traitement ;
le test open : sa surface a varié au cours de nos expérimentations, de même taille que le patch au début nous lui préférons maintenant - comme Van Scott - des tests de 3 cm × 5 cm ou plus.

Il existe une discordance de résultats entre les tests patch et les tests open : ces derniers sont toujours moins positifs que les premiers, probablement pour les raisons que nous avons évoquées. Il semble donc que le test patch soit une technique à abandonner ; nombre de patients n'ont donc eu ensuite qu'une série de tests open sur une large surface.

MALADE	TESTS PATCH		TESTS OPEN	
T ... P	$2\text{-}10^{-4}$	+++	$2\text{-}10^{-4}$	++
n° 722577	10^{-4}	+++	10^{-4}	++
	$5\text{-}10^{-5}$	+++	$5\text{-}10^{-5}$	-
V ... JB	$2\text{-}10^{-4}$	++	$2\text{-}10^{-4}$	+
n° 732889	10^{-4}	++	10^{-4}	+
	$4\text{-}10^{-5}$	+	$4\text{-}10^{-5}$	-
	$2\text{-}10^{-5}$	±	$2\text{-}10^{-5}$	-
	10^{-5}	-	10^{-5}	-
G ... G	10^{-4}	++	10^{-4}	-
n° 722733	$5\text{-}10^{-5}$	-	$5\text{-}10^{-5}$	-
M ... O	$2\text{-}10^{-4}$	+++	$2\text{-}10^{-4}$	+++
n° 721112	10^{-4}	+++	10^{-4}	+
	$2\text{-}10^{-5}$	+++	$2\text{-}10^{-5}$	+
L ... J	10^{-4}	+++	10^{-4}	+
n° 700003	10^{-5}	++	10^{-5}	-

Cette technique de tests épicutanés ne reproduit pas les manifestations cliniques d'intolérance présentées par le patient au cours de son traitement:

- Nous confirmons tout d'abord les résultats de Madame Boulvin : il existe des patients présentant des effets secondaires dûs à la méchloréthamine avec des tests négatifs bien que ceci ne soit signalé dans aucune autre publication. Mais nous verrons que sur 5 malades dans ce cas, nous n'en retiendrons qu'un seul qui présentait un phénomène de sensibilisation avec tests négatifs, le traitement étant alors repris le patient a présenté à nouveau un phénomène de sensibilisation avec tests négatifs au bout de 15 jours, le traitement a alors été définitivement arrêté.

MALADES	EFFETS SECONDAIRES	RESULTATS des TESTS				ATTITUDE Tt. après TESTS	RESULTATS DE CE TRAITEMENT
		10^{-3}	$2\text{-}10^{-4}$	10^{-4}	$2\text{-}10^{-5}$		
A... R n° 711192	PRURIT		-	-	-	idem avant tests	PRURIT bien supporté pendant 15 mois après tests ⇒ intolérance ???
D... E n° 721471	PRURIT		-	-	-	1/j ⟶ 2/S	guérison définitive du PRURIT ⇒ intolérance???

MALADES	EFFETS SECONDAIRES	RESULTATS DES TESTS				ATTITUDE Tt après TESTS	RESULTATS DE CE TRAITEMENT
		10^{-3}	2.10^{-4}	10^{-4}	2.10^{-5}		
B... B n° 722256	BRULURES	-	-	-		idem avant tests	Ce n'est pas une intolérance. RAS pendant 26 mois ensuite.
H... I n° 732760	BRULURES		-	-	-	Arrêt Tt. 3 mois puis Brocq, puis méchlo.1/j→ 2/S avec Corticoïdes locaux	Rechute des BRULURES, mais problème Ψ associé ⟹ arrêt définitif du traitement. → intolérance ???
B... M n° 733658	PHENOMENE DE SENSIBILISATION		-	-	-	idem avant test	Rechute d'un PHENOMENE de SENSIBILISATION au bout de 15 j. avec tests encore ⊖ ⟶ arrêt définitif du traitement.

- Trois patients présentant un phénomène de sensibilisation ont été soumis à deux séries de tests cutanés ; pour deux d'entre eux à court intervalle de temps, pour le 3ème à six mois d'écart : les tests de ce dernier ce sont majorés en intensité au cours du temps. Un 4ème patient, présentant une érythrodermie par intolérance à la méchloréthamine a subi une deuxième série de tests 37 mois après l'arrêt définitif du traitement : les tests sont positifs de façon identique.

Il semble donc exister un phénomène de sommation dans la réaction d'intolérance à la méchloréthamine.

PATIENTS	1ère SERIE DE TESTS		TEMPS ENTRE LES 2 SERIES	2ème SERIE DE TESTS	
T... J n° 722336	10^{-4} 10^{-5}	+++ -	1 mois	10^{-4} 10^{-5}	+++ -
B... M n° 733658	$2\text{-}10^{-4}$ 10^{-4} $2\text{-}10^{-5}$	- - -	15 jours	$2\text{-}10^{-4}$ 10^{-4} $2\text{-}10^{-5}$	- - -
I... A n° 720756	10^{-4}	±	6 mois	10^{-4}	+++
R... P n° 711436	$2\text{-}10^{-4}$ $2\text{-}10^{-5}$	+++ +	37 mois sans méchloréthamine	$2\text{-}10^{-4}$ $2\text{-}10^{-5}$	+++ +

- Des biopsies cutanées ont été pratiquées sur certains tests épicutanés pour déterminer s'il existe un parallèlisme anatomoclinique.

24 patients ont eu des tests épicutanés après avoir présenté des signes cliniques d'intolérance à la méchloréthamine : 19 d'entre eux ont eu des tests positifs ; parmi ces 19 patients, 11 ont été biopsiés (parfois plusieurs fois→17 biopsies

Lorsqu'une seule biopsie a été faite, c'est le test positif à la plus grande dilution à la 24ème heure ; si deux biopsies ont été faites la seconde est pratiquée à la dilution immédiatement inférieure à la 48ème heure.

Ceci complète le travail de Madame Boulvin (Thèse Faculté de Créteil mar. 74) qui avait déjà présenté une biopsie avec image histologique typique d'eczéma.

Patients	Test biopsié	Date de la biopsie p. r.au test	Type d'effet secondaire clinique	Histologie
R... n°711436	10^{-5}	9 jours	BRULURES puis ERYTHRODERMIE	Psoriasis avec un ou deux foyers d'exosérose ⟶ signes d'IRRITATION ECZEMATIFORME
	$2\text{-}10^{-4}$ (après 37 mois sans méchloréthamine)	48 h	0 car traitement = 0	Foyers multiples de spongiose avec une ou deux vésicules renfermant des éléments inflammatoires mononucléés. Oedème du derme papillaire. Infiltrats inflammatoires péri-vasculaires du derme superficiel. ⟶ lésions d'ECZEMA - Pas de Psoriasis.
T... n° 722577	$2\text{-}10^{-4}$	48 h	Phénomène de sensibilisation	Lésions épidermiques à type d'eczéma, avec volumineuse bulle intra-épidermique entourée de spongiose. Derme superficiel très oedimateux avec infiltrats inflammatoires péri-vasculaires. ⟶ ECZEMA AIGU - pas de Psoriasis.

Patients	Test biopsié	Date de la biopsie p. r. au test	Type d'effet secondaire clinique	Histologie
T... n° 722336	10^{-4}	48 h	PRURIT + ERYTHEME	Nombreux foyers d'exosérose avec exocytose et petites vésicules intra-épidermiques. Disparition de la granuleuse. Dans le derme superficiel : nombreux infiltrats inflammatoires mononucléés péri-vasculaires et péri-pilaires ⟶ ECZEMA AIGU
I... n° 720756	$5\text{-}10^{-5}$	24 h	Phénomène de sensibilisation	Lésions ECZEMATIFORMES discrètes avec folliculite banale
D... n° 721395	$2\text{-}10^{-4}$	24 h	Phénomène de sensibilisation	Infiltrats péri-vasculaires lympho-histiocytaires du derme superficiel. Discrète exocytose de l'épiderme profond. Bulle de décollement dermo-épidermique. ⟶ Pas de lésion de type allergique.
	10^{-4}	48 h	idem	idem sauf : pas de bulle
L... n° 733045	$2\text{-}10^{-5}$	3 jours	Phénomène de sensibilisation	Parakératose. Infiltrats lympho-histiocytaires péri-vasculaires, discrète turgescence des vaisseaux. ⟶ Lésions peu spécifiques, non psoriasiformes.
	10^{-4}	9 jours	Phénomène de sensibilisation	Parakératose Infiltrats lympho-histiocytaires péri-vasculaires, discrète turgescence des vaisseaux. ⟶ Lésions peu spécifiques, non psoriasiformes.
	$2\text{-}10^{-4}$	11 jours	idem	idem atténué

Patients	Test biopsié	Date de la biopsie p. r. au test	Type d'effet secondaire clinique	Histologie
G... n° 722733	10^{-4}	24 h	BRULURES + ERYTHEME	Ni spongiose, ni nécrose - Discrets infiltrats inflammatoires mononucléés péricapillaires. ⟶ Dermite superficielle non spécifique.
M... n° 721112	$2\text{-}10^{-5}$	48 h	Phénomène de sensibilisation	Histologie normale à part un petit foyer d'exosérose avec quelques cellules malpighiennes nécrosées, isolées, en plein derme. Manchons péricapillaires lymphohistiocytaires du derme superficiel
B... n° 711463	10^{-6}	48 h	Phénomène de sensibilisation	Lésions Psoriasiformes
L... n° 700003	10^{-4}	48 h	PRURIT + phénomène de Koëbner	Aspect psoriasiformе avec discrète exosérose et richesse en éosinophiles des infiltrats intradermiques et du contenu de pustules superficielles ⟶ aspect PSORIASIFORME
F... n° 731490	$2\text{-}10^{-5}$	24 h	PRURIT + ERYTHEME	Histologie SUB-NORMALE
	10^{-4}	48 h	idem	idem
	$2\text{-}10^{-4}$	3 jours	idem	idem

L'histologie de ces 17 biopsies (pour 11 patients) nous donne quatre types de réponses :

ECZEMA	4 cas/11 patients
Lésions peu spécifiques	4 cas/11 patients
Lésions psoriasiformes	2 cas/11 patients
Histologie subnormale	1 cas/11 patients

Il existe un parallèlisme anatomo-clinique dans 5 cas/11 patients :

- 3 phénomènes de sensibilisation se traduisent histologiquement par une image d'eczéma ou de type eczématiforme,

- 1 phénomène de Köbner se traduit par une image de Psoriasis : nous devons être très réservés sur l'impression de l'existence d'un phénomène de Köbner induit par la méchloréthamine, chez ce patient d'autant plus qu'il se manifeste en 48 h histologiquement.

- Une manifestation d'intolérance à type de brûlures et érythème montrant des lésions peu spécifiques.

Schématiquement :

EPIDERMOTESTS :

- Discordance entre test patch et test open.
- 1 phénomène de sensibilisation à tests négatifs.

⟶ problème de corrélation entre manifestations cliniques d'intolérance et résultat des tests.

- 1 cas de tests $\pm$ ⟶ +++ en 6 mois de traitement.
- 1 cas de tests +++ persistant 37 mois après arrêt du traitement.

⟹ en faveur d'un phénomène de sommation de type hypersensibilité cutanée.

BIOPSIE DES TESTS :

Bonne corrélation anatomo-clinique dans 5 cas/11

Nous verrons dans le chapître suivant les applications thérapeutiques éventuelles dérivées du résultat des épidermotests.

Notons que Zackheim et Arnold (23) ont signalé des résultats paradoxaux : 2 patients ayant subi des tests devenus positifs ont vu leur Psoriasis s'aggraver sur ces zones irritées. Ces mêmes auteurs ont fait une étude histologique au cours du traitement et constatent l'amélioration histologique des lésions sous méchloréthamine.

: - : - : - : - : - :

Diverses modifications du traitement ont été tentées afin de faire disparaître ou d'atténuer les effets secondaires de la méchloréthamine ; successivement nous étudierons les résultats obtenus après :

- Diminution de la fréquence des applications locales
- Adjonction de Corticoïdes locaux
- Modification de la concentration de la solution de méchloréthamine
- Arrêt transitoire du traitement par méchloréthamine.
- Enfin nous verrons dans quelles circonstances le traitement a dû être interrompu de façon définitive.

DIMINUTION DE LA FREQUENCE DES APPLICATIONS DE MECHLORETHAMINE

Cette modification du traitement a été tentée chez 18 patients (dont plusieurs fois chez certains) ; ce qui complique l'étude : cette modification est rarement la seule apportée au traitement.

La diminution isolée de la fréquence des applications locales montre les résultats suivants :

- si le traitement ne comporte que la méchloréthamine:

  2 bons résultats c'est-à-dire ne présentant plus, avec le recul du temps dont on dispose, aucune manifestatio d'intolérance,

  1 résultat médiocre c'est-à-dire pouvant présenter d'autres incidents au-delà d'un minimum d'un mois de traitement à fréquence moindre,

  1 mauvais résultat : présentant des manifestations secondaires dans le 1er mois de traitement suivant la modification apportée.

- si le traitement comporte méchloréthamine plus corticoïdes locaux (on diminue conjointement la fréquence des deux produits) :

  4 bons résultats

  2 résultats médiocres

  2 mauvais résultats

Patients	Traitement en cours	Type d'effet secondaire	Modification du traitement	Résultats
G... 731765	2.10^{-4} 2/S	PT + B	2.10^{-4} 1/S	RAS pendant 6 mois
B... 732338	2.10^{-4} 1j/2	PT	2.10^{-4} 2/S	RAS pendant 2 mois
P... 732230	2.10^{-4} 1/j	B	2.10^{-4} 2/S	Oedème au bout de 2 mois
M... 710785	2.10^{-4} 1/j	B	2.10^{-4} 1j/2	Brûlures au bout de 15 jours
D... 731463	2.10^{-4} + CL 3/S	PT	2.10^{-4} + CL 1/S	RAS pendant 3 mois
G... 721955	2.10^{-4} + CL 2/S	Phénomène de sensi-bilisation	2.10^{-4} + CL 1/S	RAS pendant 6 mois
G... 721955	2.10^{-4} + CL 1j/2	PT + B	2.10^{-4} + CL 2/S	RAS pendant 1 mois
R... 721346	2.10^{-4} + CL 2/S	PT	2.10^{-4} + CL 1/S	RAS pendant 19 mois
L... S...	2.10^{-4} + CL 2/S	Phénomène de sensi-bilisation	2.10^{-4} + CL 1/S	Phénomène de sensibili-sation au bout de 2 mois
M... S...	2.10^{-4} + CL 1j/2	Phénomène de sensi-bilisation	2.10^{-4} + CL 2/S	PRURIT +++ au bout de 3,5 mois
P... 732477	2.10^{-4} + CL 3/S	B + E	2.10^{-4} + CL 2/S	Phénomène de sensibili-sation au bout d'1 mois
P... 721291	2.10^{-4} + CL 3/S	PT	2.10^{-4} + CL 2/S	Brûlures au bout de 15 jours

Lorsque la diminution de la fréquence des applications est instituée après un arrêt transitoire de la méchloréthamine, on obtient :

Aucun bon résultat

1 résultat médiocre

3 mauvais résultats

Patients	Traitement en cours	Type d'effet secondaire	Modification du traitement	Résultats
M... 710785	2.10^{-4} 1j/2	B	arrêt du traitement 15 j puis 2.10^{-4} 2/S	Phénomène de sensibilisation au bout de 3 mois
T... 720941	2.10^{-4} 2/S	E	arrêt du traitement 15 j puis 2.10^{-4} 1/S	Dishydrose des mains au bout de 8 jours
M... 721112	2.10^{-4} 3/S	phénomène de sensibilisation	arrêt du traitement 1 mois puis 2.10^{-4} 1/S	Brûlures au bout d'un mois
F... 731490	2.10^{-4} 1j/2	PT + E	arrêt du traitement 8 jours puis 2.10^{-4} 2/S	PT + E au bout de 8 jours

Chez 5 patients la diminution de fréquence des applications est associée à l'adjonction de corticoïdes locaux (dont 2 tentatives chez 1 patient $\Rightarrow$ 6 tentatives sur 5 patients) :

2 bons résultats

3 résultats médiocres

1 mauvais résultat.

Patients	Traitement en cours	Type d'effet secondaire	Modification du traitement	Résultats
M... 721551	2.10^{-4} 1j/2	B + PT	2.10^{-4} + CL 2/S	RAS pendant 1 mois puis arrêt du traitement 20 mois pour guérison. RAS pendant 6 mois à la reprise du traitement.
G... 721955	2.10^{-4} + CL 3/S	?	2.10^{-4} 2/S + CL 5/S	RAS pendant 12 mois
C... S...	2.10^{-4} 1j/2	PT	2.10^{-4} + CL 2/S	PT + B au bout de 2 mois
G... 730549	2.10^{-4} 3/S	Phénomène de sensi-bilisation	2.10^{-4} 1/S + CL 3/S	PT au bout de 2 mois
G... 721955	2.10^{-4} 1j/2	Phénomène de sensi-bilisation	2.10^{-4} + CL 2/S	E + PT au bout de 1,5 mois
L... 722596	5.10^{-5} 1/j	E	5.10^{-5} + CL 1j/2	Erythème persistant

: - : - : - : - : - :

Schématiquement : 18 patients - 22 tentatives

(ν = fréquence des applications de méchoréthamine)

Modific. ν méchloréthamine seule (2 bons, 1 médiocre, 1 mauvais)

Modific. ν méchloréthamine + corticoïdes locaux (4 bons, 2 médiocres, 2 mauvais)

Modific. ν après arrêt transitoire (0 bon, 1 médiocre, 4 mauvais)

Modific. ν + adjonction corticoïdes locaux (2 bons, 3 médiocres, 2 mauvais)

→ Modification de la fréquence seule : 6 bons/12, 3 médiocres/12, 3 mauvais/12

ADJONCTION DE CORTICOIDES LOCAUX

Nous confirmons, avec un plus grand nombre de patients, les conclusions de Madame Boulvin (Thèse Faculté de Créteil Mars 74) : l'adjonction de corticoïdes locaux n'améliore pas la tolérance cutanée à la méchloréthamine.

Notre étude porte sur 16 patients ; certains ont été l'objet de plusieurs essais d'adjonction de Corticoïdes locaux.

——→ 16 patients - 21 tentatives d'adjonction de Corticoïdes locaux.

L'étude analytique des conséquences de cette modification du protocole se complique également du fait que des modifications d'autres types, telles que : diminution de la fréquence des applications, de la concentration de la solution, etc ... ont été apportées en même temps.

1 - Adjonction de Corticoïdes locaux sans autre modification du protocole :

1 très bon résultat

3 mauvais résultats

Patients	Traitement en cours	Type d'effet secondaire	Modification du traitement	RESULTATS
G... 721955	$2\text{-}10^{-4}$ + CL. 3/S	Phénomène de sensibilisation	$2\text{-}10^{-4}$ 3/S + CL. 5/S	RAS pendant 12 mois
M... 732278	$2\text{-}10^{-4}$ 1/j	PT + E	$2\text{-}10^{-4}$ + CL. : 1/j	Erythrodermie au bout de 3 semaines
P... 7102646	10^{-3} 1/j	PT + B	10^{-3} + CL. : 1/j	Phénomène de sensibilisation au bout de 10 jours
R... 721346	$2\text{-}10^{-4}$ 2/S	PT + B	$2\text{-}10^{-4}$ + CL. : 2/S	Erythème au bout d'un mois

2 - Adjonction de Corticoïdes locaux après un arrêt transitoire du traitement local par méchloréthamine :

1 résultat médiocre

6 mauvais résultats

Patients	Traitement en cours	Type d'effet secondaire	Modification du traitement	RESULTATS
M... 710785	$2\text{-}10^{-4}$ 1j/2	Brûlures	Arrêt Tt 15 j. puis $2\text{-}10^{-4}$ + CL. : 2/S	Phénomène de sensibilisation au bout de 3 mois.
T... 710056	$2\text{-}10^{-4}$ 1/j	Fièvre	Arrêt Tt 8 j. puis $2\text{-}10^{-4}$ + CL. : 1/j	Fièvre à nouveau au bout de 8 jours.
P... S...	$2\text{-}10^{-4}$ 2/S	Brûlures	Arret Tt 8 j. puis $2\text{-}10^{-4}$ + CL. : 2/S	Brûlures au bout de 8 jours

Patients	Traitement en cours	Type d'effet secondaire	Modification du traitement	RESULTATS
T... 722336	10^{-5} 2/S	PT + E	Arrêt Tt 4 m. puis VS : 4 jours puis $2\text{-}10^{-4}$+CL.: 3/S	Phénomène de sensibilisation au bout de 8 jours de reprise du traitement par méchloréthamine.
L... 722596	$2\text{-}10^{-4}$ 2/S	B + E	Arrêt Tt 3j. puis 10^{-4} +CL. : 2/S	Fièvre au bout de 3 jours
V... 721673	$2\text{-}10^{-4}$ 3/S	PT + B	Arrêt Tt 15j. puis $2\text{-}10^{-4}$ + CL : 2/S	Phénomène de sensibilisation au bout d'un mois.
L... S...	10^{-6} 3/S	PT + E	Arrêt Tt 2m. puis $2\text{-}10^{-4}$ + CL. : 2/S	Prurit au bout de 8 jours

3 - Adjonction de Corticoïdes locaux avec diminution de la concentration de la solution de méchloréthamine.

1 bon résultat

1 mauvais résultat

Patients	Traitement en cours	Type d'effet secondaire	Modification du traitement	RESULTATS
A... 711192	$2\text{-}10^{-4}$ 1/j	Prurit	10^{-4} 1/j + CL.	RAS pendant 5 mois
I... 720756	$2\text{-}10^{-4}$ 3/S	Erythème	10^{-4}+CL.: 1/j	Phénomène de sensibilisation au bout de 8 jours

4 - Nous avons déjà vu les résultats qu'apporte l'adjonction de Corticoïdes locaux avec une modification de la fréquence des applications locales :

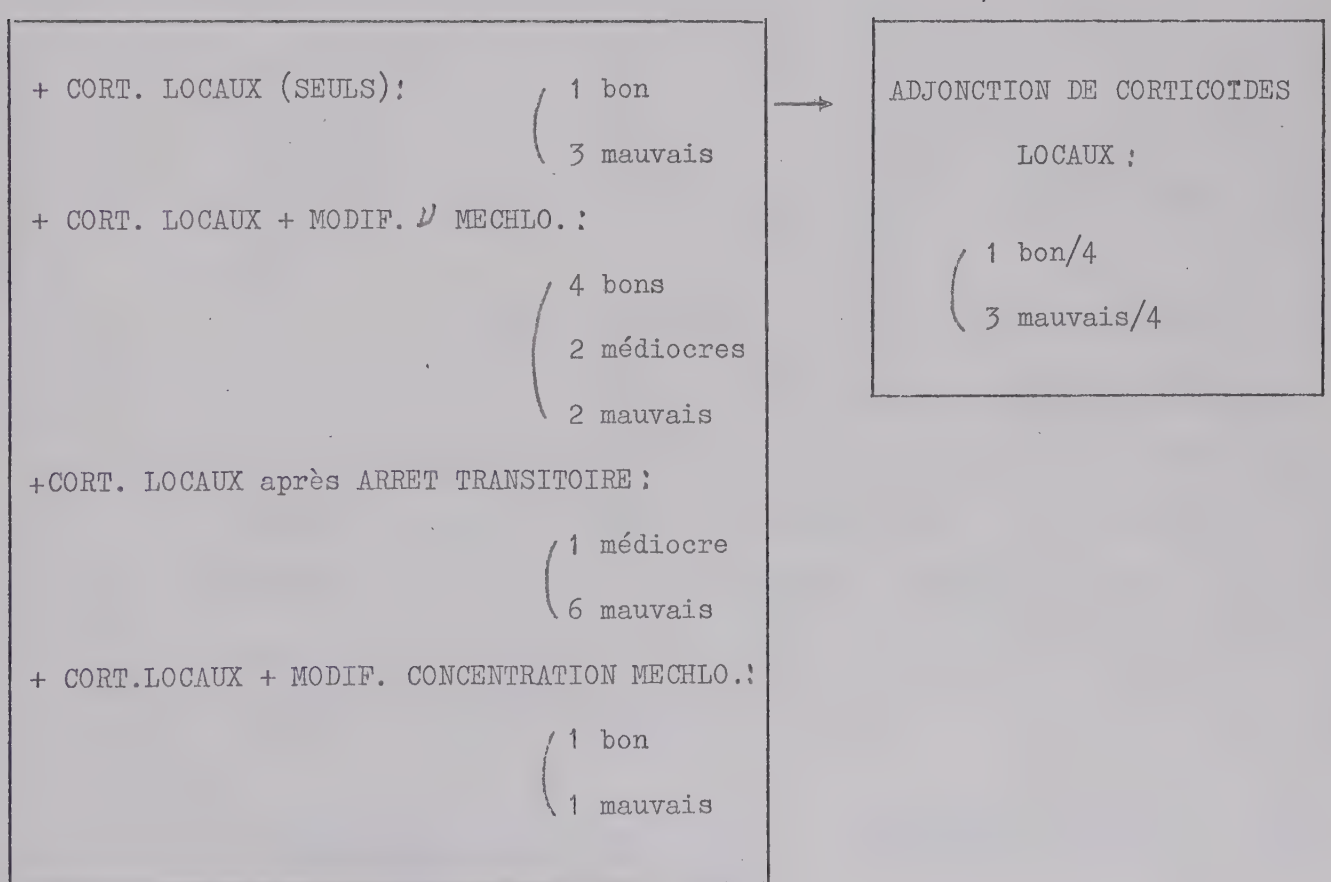
4 bons résultats

2 résultats médiocres

2 mauvais résultats

: - : - : - : - : - :

Schématiquement : 16 patients - 21 tentatives



MODIFICATION DE LA CONCENTRATION DE LA SOLUTION DE MECHLORETHAMINE :

Le protocole thérapeutique, généralement appliqué, emploie une solution de méchloréthamine diluée à raison d'1 ampoule de 10 mg diluée dans 50 ml de liquide (les 2 ml de l'ampoule de méchloréthamine + 48 ml d'eau distillée), soit une concentration de 2.10^{-4}.

Certains patients, ayant présenté des manifestations d'intolérance telles que phénomène de sensibilisation, brûlures intenses, érythème..., ont été oumis à une série de tests épicutanés pour différentes concentrations de la solution de méchloréthamine à partir de 2.10^{-4}) : on a ainsi pu déterminer dans un certain nombre de cas la concentration minimale sensibilisante ; il s'agit du 1er test de la série dont le résultat es soit négatif, soit douteux (discret érythème par exemple). Nous avons alors choisi cette concentration pour continuer le traitement cutané.

Cette façon de procéder, obligeant le patient à revenir en consultation à 48 h d'intervalle, n'a pas été toujours possible ; nous verrons donc rapidement les résultats obtenus chez ces patients pour lesquels la concentration de méchloréthamine a été diminuée, sans test, de façon arbitraire, après apparition de manifestations secondaires : en général, la concentration a été simplement diminuée de moitié.

1- Essais de dilution en fonction du résultat des tests épicutanés :

Nous disposons de 7 dossiers ;

En fait, il s'avère que cette technique montre qu'il n'existe pas de parallélisme entre le résultat des tests et le comportement "allergique" à venir du patient vis-à-vis de la méchloréthamine.

Plutôt qu'une sensiblilisation cutanée pour telle concentration de méchloréthamine (comparable à un effet irritatif caustique) il semble s'agir d'une réaction à type d'effet de sommation : la ré-application de méchloréthamine sensibilisent le sujet pour une concentration moindre.

PATIENTS	Traitement en cours	Type d'effet secondaire	TESTS	Attitude thérapeutique après tests	Résultats du traitement entrepris après tests	Nouveaux tests	Attitud thérapeutiqu
I.... 720756	2.10^{-4} 3/S	phénomène de sensibilisation	10^{-4} ± 10^{-5} - 10^{-6} -	arrêt du Tt 3 sem. puis 10^{-4} 1/j →2/S	RAS pendant 6 mois puis phénomène de sensibilisation	2.10^{-4} +++ 10^{-4} +++ 5.10^{-5} +++	arrêt définitif du traitement
D.... 731397	2.10^{-4} 2/S	idem	2.10^{-4} + 10^{-4} - 2.10^{-5} -	2.10^{-5} 1/j →2/S	RAS pendant 1,5 mois		
T.... 722336	2.10^{-4} 2/S	idem	10^{-4} +++ 10^{-5} - 10^{-6} -	arrêt du Tt 1 mois puis 10^{-5} 2/S	phénomène de sensibilisation au bout de 1,5 mois de Tt	10^{-4} +++ 4.10^{-5} +++ 2.10^{-5} + 10^{-5} -	arrêt définitif du traitement

PATIENTS	Traitement en cours	Type d'effet secondaire	TESTS	Attitude thérapeutique après tests	Résultats du traitement entrepris après tests	Nouveau tests	Attitude thérapeutique
V.... 732889	2.10^{-4} 3/S	PT + E	2.10^{-4} + 10^{-4} + 4.10^{-5} - 2.10^{-5} -	arrêt du Tt 3 mois puis 2.10^{-5} 1/j → 3/S	PT + E au bout de 1,5 mois de Tt		
G.... 722733	2.10^{-4} 2/S	B + E	2.10^{-4} + 10^{-4} - 5.10^{-5} -	5.10^{-5} 1 fois	rechute immédiate de l'E.		
L.... S....	2.10^{-4} 1/j	phénomène de sensibilisation	2.10^{-4} + 10^{-4} + 10^{-5} - 10^{-6} -	10^{-6} 3/S	PT + E au bout de 8 jours		
R.... 711436	2.10^{-4} 1j/2	brûlures	2.10^{-4} +++ 10^{-5} ± 10^{-6} - 10^{-7} -	10^{-5} 1 fois	Erythrodermie	2.10^{-4} +++ 10^{-5} +	arrêt définitif du traitement

2 - Essais de dilution de façon arbitraire : Etude de 6 dossier

Les résultats ne sont pas significatifs : on obtient une rémission des manifestations d'intolérance dans 2 cas/6 par une solution ayant une concentration de 10^{-4}.

PATIENTS	Traitement en cours	Type d'effet secondaire	Modification du traitement	RESULTATS
L.... S....	2.10^{-4}+CL 2/S	Phénomène de sensibilisation	10^{-4} 2/S	RAS pendant 1 mo
P.... 732230	2.10^{-4} 2/S	Oedème	10^{-4} 2/S	RAS pendant 5 mo
B.... 711463	2.10^{-4} 1/j	Prurit	10^{-4} 1/j	Phénomène de sensibilisation a bout d'un mois
T.... 710056	2.10^{-4} 2/S	B + Fièvre	arrêt du Tt 15 jours puis 10^{-4} 2/S	Brûlures + Fièvre au bout de 15 jou
G.... 730549	2.10^{-4} 2/S	Prurit	10^{-4} 2/S	Prurit + Brûlures au bout de 15 jours
L.... 722596	2.10^{-4} 2/S	B + E	arrêt du Tt 3 jours puis 10^{-4}+CL 2/S	Fièvre au bout de 3 jours + B + E

EN CONCLUSION :

Diluer davantage la méchloréthamine après l'apparitio du phénomène d'intolérance ne fait pas disparaître la sensibilisation du sujet ; cette technique permet simplement de continuer le traitement pendant deux à six semaines environ, période au bout de laquelle le sujet ne supporte plus une concentration moindre. On ne résout donc ainsi aucun problème car l'intérêt majeur de la méchloréthamine réside dans la possibilité d'un traitement d'entretie au long cours.

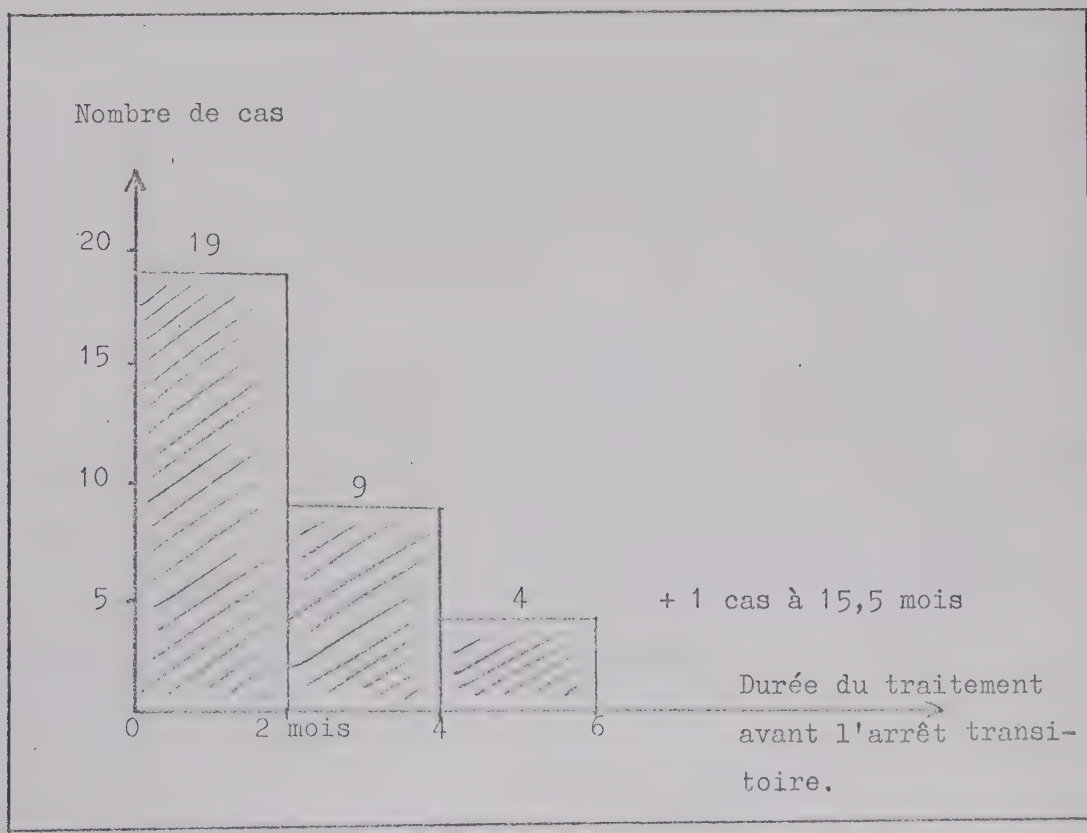
=o=o=o=o=o=o=o=

ARRET TRANSITOIRE DU TRAITEMENT PAR MECHLORETHAMINE

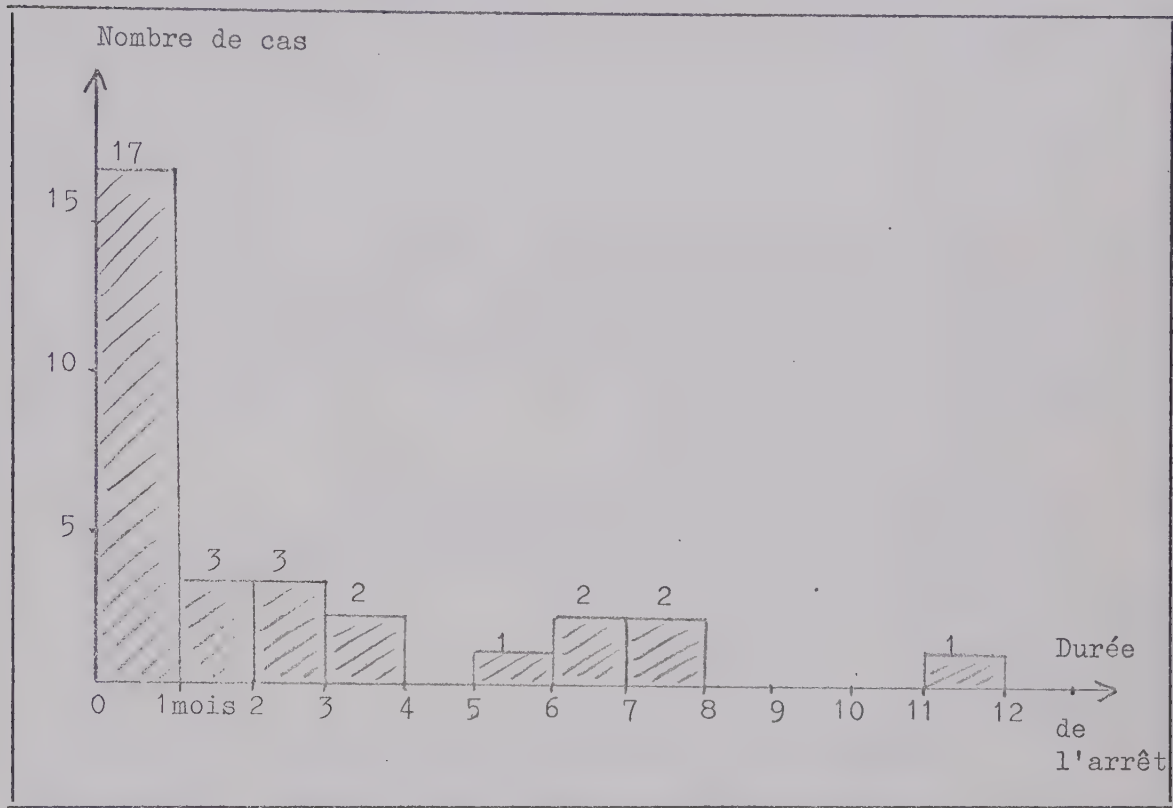
Pour tenter de préciser le mode de réaction des patients présentant des manifestations d'intolérance à la méchloréthamine, on a tenté des "fenêtres thérapeutiques" ; si les incidents secondaires étaient de type réaction caustique, une amélioration sensible devrait être obtenue.

Cette étude porte sur 22 patients, 33 arrêts transitoires du traitement (certains malades ayant été l'objet de plusieurs tentatives).

Ces arrêts transitoires ont toujours été préconisés au cours des 6 premiers mois du traitement, avec la répartition suivante :



La durée de ces arrêts transitoires a été extrêmement variable : de quelques jours à 12 mois selon la répartition suivante :



Il existe donc deux types d'arrêts transitoires : des courts ($\leqslant$ 1 mois), des longs ($>$ 1 mois) ; nous étudierons les résultats en fonction de la durée de l'arrêt transitoire du traitement par méchloréthamine.

On appellera "bon résultat" : un arrêt transitoire suivi d'aucune réapparition des manifestations d'intolérance ; nous préciserons le recul du temps dont nous disposons, c'est-à-dire le temps pendant lequel le patient a été suivi après l'arrêt transitoire, ainsi que la durée de l'arrêt.

On appellera résultat "médiocre" : un arrêt transitoire suivi de la réapparition de manifestation d'intolérance plus d'un mois après la reprise du traitement, nous préciserons au bout de quelle durée de traitement se produit cette "rechute".

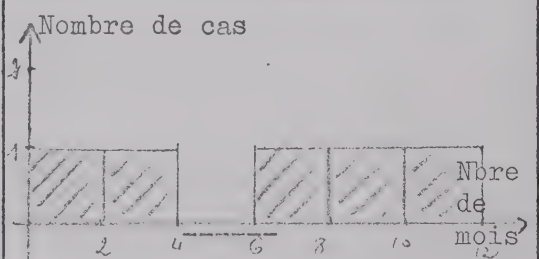
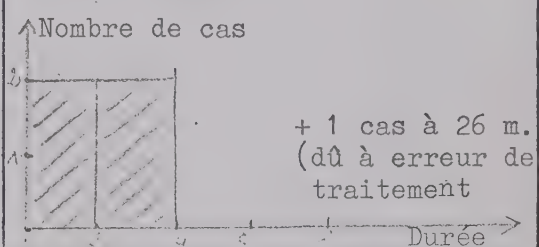
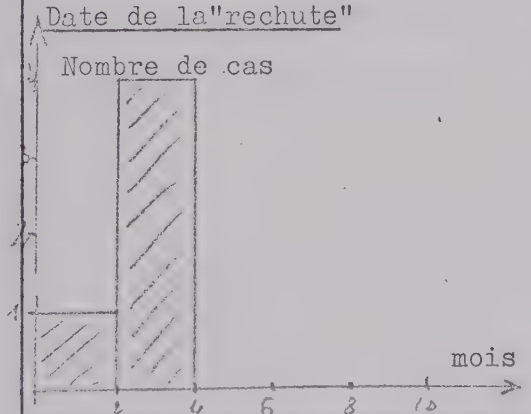
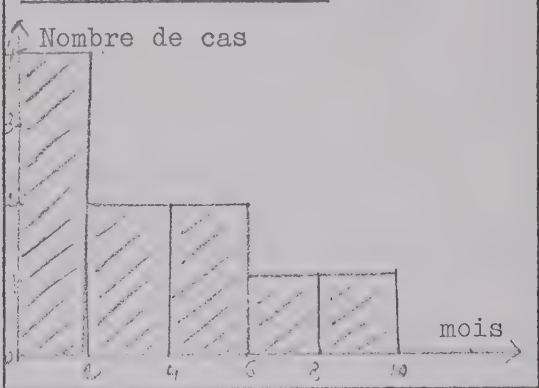
On appelera "mauvais résultat" : un arrêt transitoire suivi de la réapparition de manifestation d'intolérance pendant le 1er mois de traitement suivant cet arrêt.

Schématiquement, nous obtenons de meilleurs résultats lorsque l'arrêt transitoire dure plus d'un mois : en effet,

(Arrêt $>$ 1 mois : 5 bons résultats et 4 mauvais/19
Arrêt $\leqslant$ 1 mois : 1 bon résultat et 8 mauvais/14

D'autre part si l'on considère qu'un résultat n'est pas satisfaisant lorsque l'arrêt transitoire (quel que soit sa durée) est suivi de la réapparition de manifestation d'intolérance moins de 3 mois après la reprise du traitement, nous obtenons 21/33 résultats non satisfaisants ; soit 60 % environ.

Arrêter transitoirement le traitement n'est donc pas une technique à retenir pour supprimer les manifestations d'intolérance à la méchloréthamine.

ARRETS TRANSITOIRES 1 mois		ARRETS TRANSITOIRES 1 mois
14	Nombre d'arrêts	19
1/14 --- Durée de l'arrêt transitoire 15 jours --- Recul du temps 5 mois	BONS RESULTATS	5/19 --- Durée de l'arrêt transitoire  Recul du temps 
5/14 --- Date de la"rechute" 	RESULTATS MEDIOCRES	10/19 --- Date de la"rechute" 
8/14	MAUVAIS RESULTATS	4/14

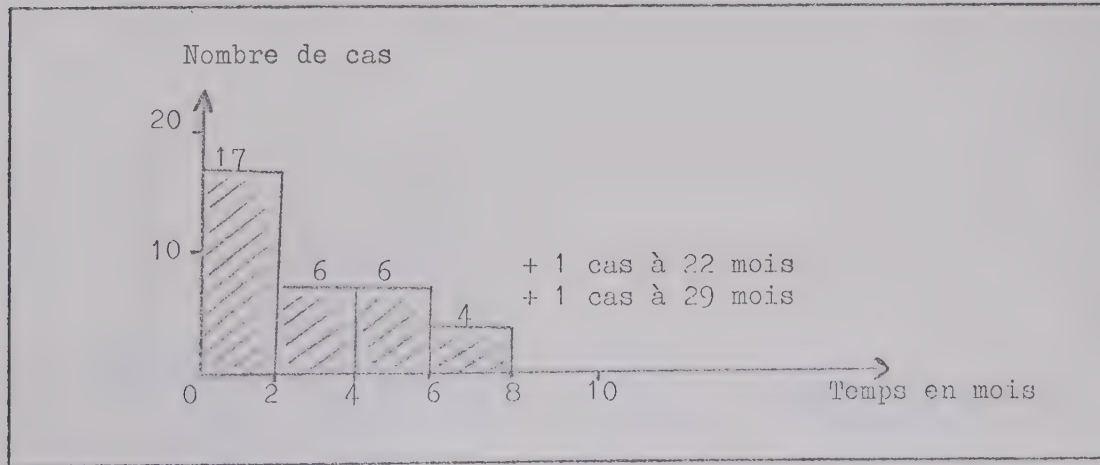
ARRET DEFINITIF DU TRAITEMENT PAR APPLICATIONS LOCALES DE MECHLORETHAMINE

Pour l'ensemble des 118 dossiers de patients atteints de Psoriasis et traités par méchloréthamine, il y a eu 35 arrêts définitifs du traitement pour manifestation d'intolérance dont 15 arrêts/35 d'emblée dès l'apparition du premier incident secondaire.

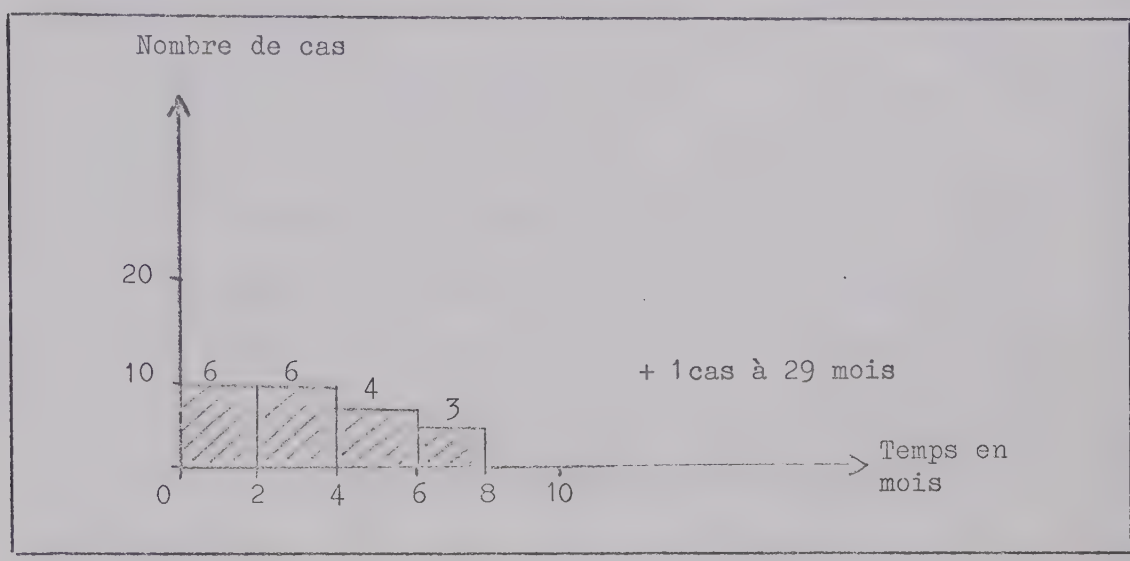
Suivant les cas nous étudierons donc l'ensemble des 35 arrêts définitifs du traitement ou seulement les 20 arrêts thérapeutiques qui n'ont pas eu lieu dès la première manifestation d'intolérance ; il est en effet regrettable que le traitement ait été ainsi arrêté d'emblée car nous n'avons aucune idée de l'évolutivité des réactions de ces 15 patients.

L'arrêt définitif du traitement est souvent préconisé au cours des 6 premiers mois du traitement, selon la répartition suivante :

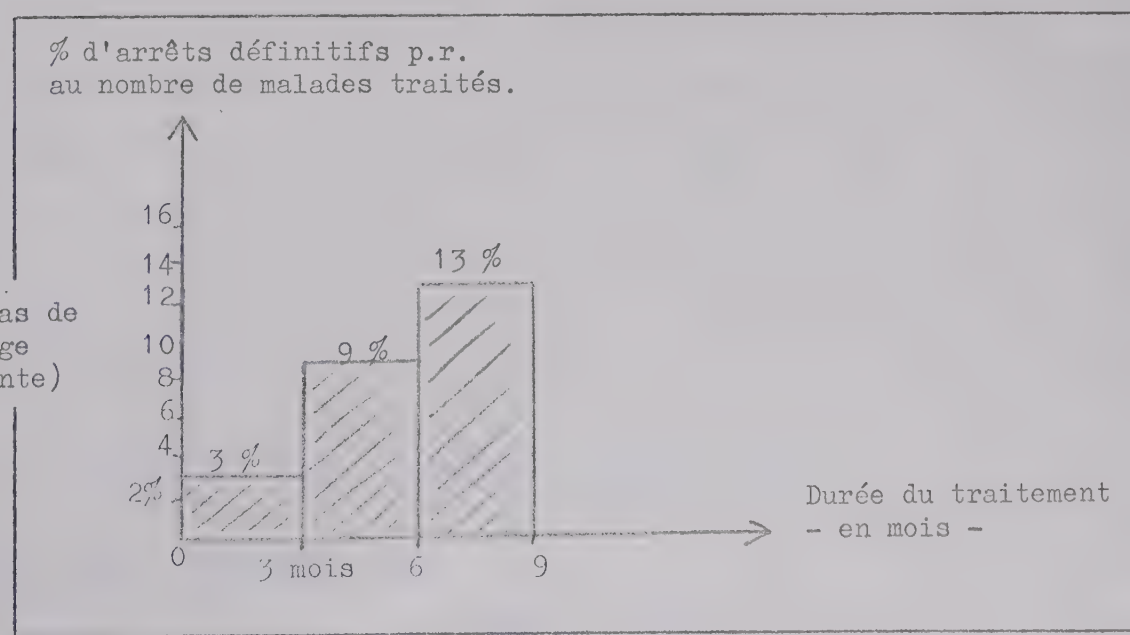
Etude globale des 35 arrêts définitifs :



Etude des 20 dossiers dont on connait l'évolutivité



Pour avoir une idée de l'évolutivité des manifestations d'intolérance à travers la conduite thérapeutique, nous avons établi le schéma suivant qui représente le pourcentage d'arrêts définitifs institués par rapport au nombre de patients traités dans une période de temps considérée : cette étude portant sur la sélection de 20 dossiers choisis ci-dessus :



* (cf. bas de la page suivante)

Le pourcentage d'arrêts définitifs "justifiés" est donc croissant entre 0 et 9 mois pour être négligeable ensuite (2 arrêts définitifs au délà de 9 mois/118 dossiers) ; les manifestations d'intolérance semblent donc s'accentuer dans les 9 premiers mois de traitement (ceci correspondrait aux patients développant des réactions d'hypersensibilité retardée) au point de conduire à l'arrêt définitif du traitement ; les autres dossiers correspondraient soit à une réaction irritative, soit à une mauvaise tolérance subjective ... très difficile à interpréter en fonction du psychisme souvent particulier du psoriasique.

---

* Pour établir ces chiffres :

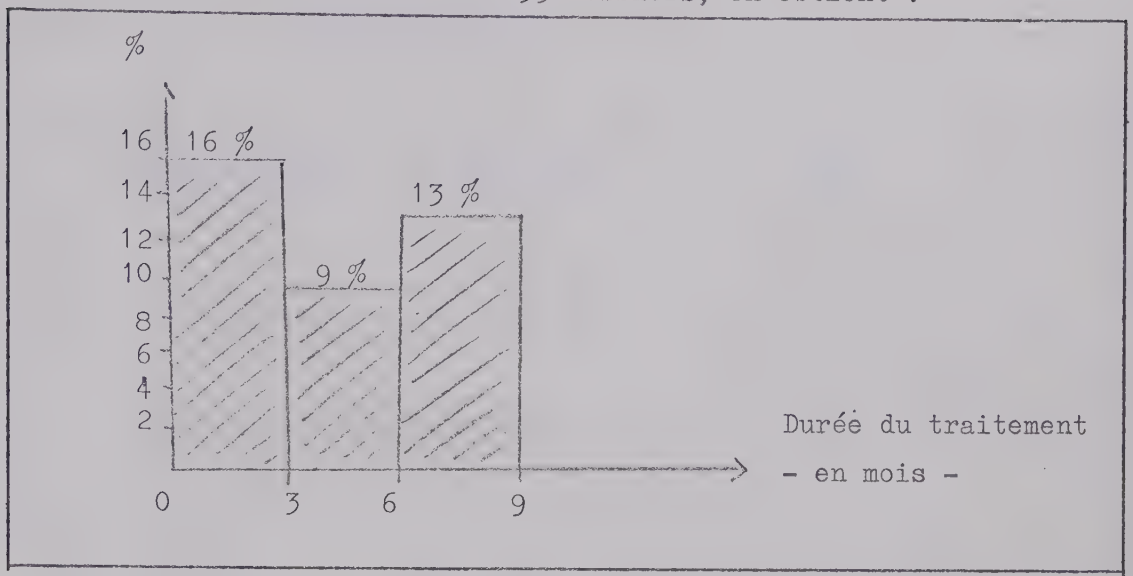
- Durée du traitement/118 dossiers
  - 0 à 3 mois : 41 cas
  - 3 à 6 mois : 23 cas
  - 6 à 9 mois : 11 cas
  - 9 à 12 mois : 13 cas
  - 12 à 15 mois : 10 cas
  - + 16 cas > 15 mois

- Date des arrêts définitifs pour manifestations d'intolérance
  - 0 à 3 mois : 4 cas (+ 15 arrêts d'emblée)
  - 3 à 6 mois : 7 cas
  - 6 à 9 mois : 7 cas
  - + 2 cas > 20 mois

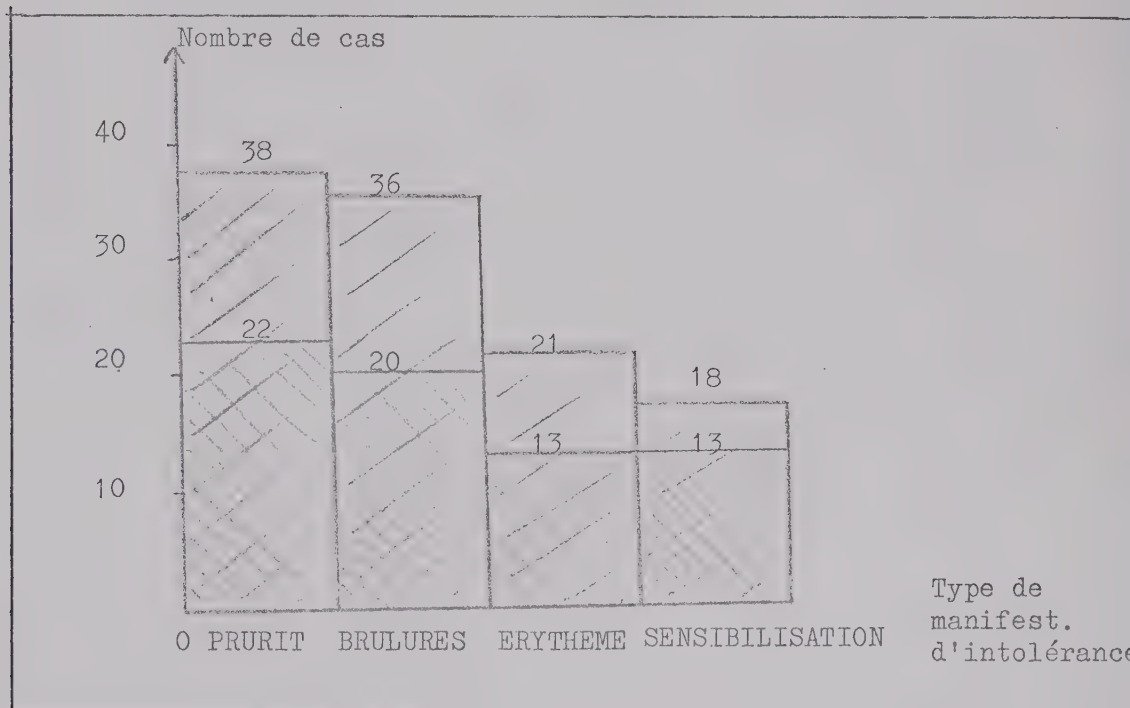
- % : 0 à 3 mois = $\frac{4}{118}$ = 3 % ; 3 à 6 mois = $\frac{7}{118-41}$ = 9 % ;

  6 à 9 mois = $\frac{7}{118-41-23}$ = 13 %

Remarque : Pour l'ensemble des 35 dossiers, on obtient :



Le tableau suivant indique pour chaque type de manifestation d'intolérance, le nombre d'arrêts définitifs institués par rapport au nombre de dossiers ayant présenté cette manifestation (quelle soit isolée ou non).



Nombre de dossiers ayant présenté telle manifestation d'intolérance

Nombre d'arrêts définitifs préconisés parmi ces dossiers

Schématiquement :

- ARRETS DEFINITIFS DU TRAITEMENT : 35 cas/118
  (dont 15 d'emblée)
- ARRETS DEFINITIFS ⩽ 6 MOIS : 29 cas/ 35
  (dont 13 d'emblée)
- ARRETS DEFINITIFS D'EMBLEE ⩽ 1 MOIS : 11 cas/ 15
- ARRETS DEFINITIFS pour intolérance dont

PRURIT	58 %	des cas présentant cette manif. d'intol.
BRULURES	55 %	des cas présentant cette manif. d'intol.
ERYTHEME	62 %	des cas présentant cette manif. d'intol.
PHENOMENE DE SENSIBILISATION	72 %	des cas présentant cette manif. d'intol.

- % ARRETS DEFINITIFS en fonction de la durée du traitement :
  0 à 3 mois : 16 % d'arrêts définitifs dont 13 % d'emblée
  3 à 6 mois : 9 % " "
  6 à 9 mois : 13 % " "

: - : - : - : - : - :

E N P R A T I Q U E

Les manifestations d'intolérance survenant dans un nombre non négligeable de cas, les tentatives thérapeutiques pour les enrayer s'avérant inefficaces il faut s'orienter vers le protocole suivant :

Traitement d'attaque en cas de poussée : durée une dizaine de jours

Décapage par Brocq en hospitalisation, suivi éventuellement de quelques applications de Corticoïdes locaux

ou Vaseline salicylée à 5 % en ambulatoire

ou méchloréthamine en solution à 2.10^{-4} g/L en applications quotidiennes.

Le mois suivant ce traitement d'attaque :

Méchloréthamine en applications locales en modulant la fréquence progressivement de 1 fois par jour à 2 fois par semaine ; exemple : 1 jour sur 2 × 8 jours

puis 3 fois par semaine × 8 jours

puis 2 fois par semaine

Traitement d'entretien ensuite, sans aucune interruption :

Méchloréthamine 2 fois par semaine.

Il faut repréciser avec soin au patient que la solution se prépare immédiatement avant l'application, doit être jetée après chaque application, et ce de la façon suivante :

Diluer 1 ampoule de 2ml (soit 10mg) de méchloréthamine dans 1 ampoule de solvant de 8 ml (contenue dans la boîte) ; ajouter à la solution obtenue 40 ml d'eau ; on obtient ainsi 10 mg de méchloréthamine dans 50 ml de solution soit 2.10^{-4}g/L

Ne jamais badigeonner visage, plis, cuir chevelu, muqueuses pour lesquels on préfèrera les corticoïdes locaux.

Laisser sécher complètement avant de s'habiller

Eventuellement se doucher 3 heures après l'applicatio

Si des manifestations d'intolérance se produisent, à type de prurit, brûlure, érythème il faut tenter de poursuivre le traitement à dose efficace, à une fréquence minimale de 2 fois par

semaine jusqu'à ce que le patient voit ces manifestations disparaître auquel cas il n'y a plus de problème, ou devenir intolérables et arrêter alors définitivement ce type de traitement sans jamais le tenter à nouveau. Pour tout phénomène de sensibilisation ou manifestation généralisées telles qu'érythrodermie ... la prudence impose d'arrêter d'emblée et définitivement le traitement en dirigeant le patient vers un centre de Dermatologie.

Toute tentative de dilution, d'adjonction de thérapeutiques diverses à la méchloréthamine, tout arrêt transitoire du traitement ne résoudront pas les problème d'intolérance du patient, il est donc inutile de prendre le risque de voir apparaître un phénomène de sensibilisation.

Tests et biopsies ont un intérêt d'étude mais ne présentent pas de débouché en pratique courante, ils sont donc inutiles.

Soulignons qu'avec cette technique 60 % des Psoriasiques traités seront plus ou moins améliorés cliniquement sans jamais présenter le moindre signe d'intolérance.

: - : - : - : - : - :

C O M M E N T A I R E S

MECANISME D'APPARITION DES PHENOMENES D'INTOLERANCE
PARALLELISME ENTRE RESULTATS THERAPEUTIQUES ET
MANIFESTATIONS D'INTOLERANCE

LE MECANISME D'APPARITION DES PHENOMENES D'INTOLERANCE semble doublé ;

Il existe des manisfestations labiles au cours du traitement, qui ont tendance à se produire dans les minutes suivant l'application et durant quelques heures, généralement à type de brûlures ou de prurit, plus rarement d'érythème. Ce qui se rapprocherait d'un effet irritatif, caustique.

D'autre part il existe des manifestations persistantes, qui ont tendance à s'aggraver au cours du temps si

l'on continue le traitement même si celui-ci est poursuivi à concentration ou à fréquence moindre, ou qui ont tendance à récidiver dès la reprise du traitement si on l'interrompt provisoirement.

Nexmand, dès 1950 (14) soulignait ces deux types de réactions à la moutarde azotée ; il en fit une étude histologique qui montre les différences suivantes :

- à l'examen d'un frottis d'exsudat de vésicules :
  - . s'il s'agit d'une réaction irritative : rares monocytes.
  - . s'il s'agit d'une réaction de sensibilisation eczématiforme : les monocytes sont abondants dans le liquide.
- à l'examen histologique :
  - . En cas d'irritation : quelques lymphocytes.
  - . En cas de sensibilisation : infiltrat lymphocytaire périvasculaire abondant.

Madame Boulvin (2) présente également ces deux types d'incidents secondaires.

L'effet irritatif est un problème mineur dans l'emploi de la méchloréthamine car il permet la poursuite du traitement et s'estompe au cours du temps ; la peau semble s'adapter au produit. Par contre le phénomène de sensibilisation progressive qui survient chez certains patients est un véritable handicap dans la perspective d'un traitement d'entretien au long cours. Van Scott et Yu en 1974 (21) ont tenté de découvrir la portion de la molécule de méchloréthamine responsable de cette réaction de type allergique.

Une étude chimique de la molécule de méchloréthamine $CH_3 \diagup \begin{matrix} CH_2-CH_2-cl \\ CH_2-CH_2\ cl \end{matrix}$ et de ces produits de dégradation leur a permis de mettre en évidence une nouvelle molécule de la même famille, la nor-méchloréthamine $HN \diagup \begin{matrix} CH_2 - CH_2cl \\ CH_2 - CH_2cl \end{matrix}$ qui serait aussi efficace que la méchloréthamine sur le plan anti-mitotique et qui ne provoquerait pas de réactions d'allergie croisée ; cependant ils décrivent un cas d'allergie primitive à la nor-méchloréthamine, le problème semble donc identique que l'on utilise l'un ou l'autre produit. Sans avoir réussi à isoler l'allergène de la molécule de méchloréthamine ils montrent donc l'intérêt de l'exploitation de divers composants de cette famille chimique : si l'on arrive à isoler plusieurs produits efficaces ne provoquant pas de réactions allergiques croisées on peut espérer que tel patient allergique à un produit ne le sera pas à tel autre.

LE PARALLELISME qui existe dans le traitement du Mycosis Fungoïde par méchloréthamine, entre l'importance des phénomènes allergiques et des résultats thérapeutiques, n'existe pas dans celui du Psoriasis.

Epstein et Ugel en 1970 (6) trouvent cependant que s'il n'existe pas d'hypersensibilité il y a peu ou pas d'effet thérapeutique sauf pour 1 cas/$_{12}$; ils concluent donc à l'absence de parallélisme entre hypersensibilité et efficacité thérapeutique.

Mandy - Taylor et Halprin (13) en 1971 décrivent un cas/7 de psoriasiques présentant une hypersensibilité suivie d'amélioration de la maladie.

Van Scott et Yu (21) en 1974 soulignent que s'ils reconnaissent comme Stjernswärd (17) l'existence de ce parallelisme pour le Mycosis Fungoïde, il n'en est pas de même pour le Psoriasis.

Si l'on examine les meilleurs résultats thérapeutiques obtenus parmi les 118 patients de notre étude : soit 7 patients traités entre 8 et 30 mois de façon continue, AUCUN de ces 7 patients ne présente la moindre manifestation d'intolérance, à l'inverse, si l'on se penche sur les 20 plus mauvais résultats thérapeutiques (données fournies par Madame Mathoret) ils ont tous présenté des manifestations d'intolérance qui ont conduit à l'arrêt définitif du traitement en moins de six mois.

Il existe donc une unanimité parmi les auteurs à ce sujet.

POUR TENTER DE FAIRE TOLERER LA MECHLORETHAMINE AUX PATIENTS PRESENTANT DES PHENOMENES ALLERGIQUES, des "désensibilisations" spécifiques par voie intra-veineuse ont été pratiquées sans succès, le protocole consistait à injecter quotidiennement une dose croissante de méchloréthamine par voie intra-veineuse dans une perfusion de 250 ml pendant 6 à 8 h : 50µg le 1er jour, 100µg le 2ème, 200µg le 3ème jour et les jours suivants. Ce protocole a été adopté par Van Scott et le Service de Monsieur Touraine sans plus de succès ; cette technique a donc été abandonnée.

"Mieux vaut prévenir que guérir" : pourquoi ne pas tenter d'induire une tolérance spécifique à la méchloréthamine.

C'est ce qu'ont essayé Rudolf et Baer (16) en 1972 en injectant 14 et 7 jours avant la première application de méchloréthamine, une dose de 3 mg de méchloréthamine par voie intra-veineuse ; ces 2 injections ont été suivies par un traitement local de type classique méchloréthamine à la concentration 2.10^{-4} g/L 1 fois par semaine pendant 8 à 10 semaines pour 4 patients et 1 fois par jour pendant 4 semaines pour 5 autres malades ; ils ont ainsi obtenu 2 manifestations allergiques sur 9 cas ce qui n'est pas très concluant.

Taylor et Kenneth (18) en 1972 également ont essayé deux techniques pour induire une tolérance spécifique.

1°/ Par badigeons de la muqueuse buccale : 5 patients, à raison d'un badigeon par semaine de 100 µg de méchloréthamine pendant 6 semaines ; 8 jours après, le traitement local est commencé.

2°/ Par voie intra-veineuse : une dose de 100 µg de méchloréthamine est injectée par voie intra-veineuse la veille du traitement local.

Le traitement local : 2.10^{-4} g/L 1 fois par jour.

Leurs résultats sont les suivants :

- Traitement local d'emblée sans essai d'induction de tolérance : 45 cas
  72 % de sensibilisation en 1 mois de traitement.
- Traitement local après essai d'induction de tolérance par badigeons de la muqueuse buccale : 6 cas
  75 % de sensibilisation en 2 semaines.

-Traitement local après essai d'induction de tolérance par voie intra-veineuse : 6 cas 80 % de sensibilisation en moins d'1 mois.

C'est donc un échec également.

D'autre part certains auteurs ont étudié le TERRAIN IMMUNOLOGIQUE PROPRE DU PSORIASIS et concluent tous à une baisse des réponses immunitaires dans le cadre de cette maladie. De Paoli en 1953 (4) met en évidence un temps de latence prolongée dans la réponse à une sensibilisation au DNCB - Epstein en 1965 (5) publie ses travaux montrant qu'un malade atteint de Psoriasis est moins facilement sensibilisé, par divers agents chimiques, qu'un sujet bien portant ; que les psoriasiques traités par antimitotiques (par voie générale) sont tolérants vis-à-vis de ces substances alors que des sujets sains soumis au même traitement (azathioprime à la même dose, administrée à des "volontaires") sont normalement sensibilisés à ces substances ; il envisage donc l'existence d'un bloc relatif du système immunologique conférant une hypersensibilité de type retardé, ce bloc se complétant chez le psoriasique par l'administration d'antimitotiques par voie générale. Par ailleurs il remarque que les homogreffes ont une survie prolongée chez le psoriasique traité par forte dose d'antimitotiques ; ces constatation ne débouchent que sur des hypothèses qui peuvent être établies par analogie : il existe ainsi un déficit immunologique de l'hypersensibilité de type retardé dans le BBS, le lymphoréticulosarcome, la PCE, l'ataxie télangiectasique ; pour cette dernière Peterson, en 1964, postule le fonctionnement impropre du

thymus foetal qui empêcherait la différenciation des lymphocytes. Epstein conclut en disant que s'il admet un déficit acquis des fonctions lympho-réticulaires lors du lymphoréticulosarcome et du BBS, le processus lui semble obscur à propos de la polyarthrite chronique évolutive et du Psoriasis. Les résultats se chiffrent ainsi après sensibilisation au DNCB (2.4. clinitrochlorobenzène) et à la NDMA (paranitrosodiméthylaniline).

	% de sensibilisation au DNCB	% de sensibilisation à la NDMA
Sujets sains sans traitement	66 %	72 %
Sujets sains traités par antimitotiques par voie générale	73 %	64 %
Psoriasiques sans traitement	42 %	31 %
Psoriasiques traités par antimitotiques par voie générale	15 %	4 %

Landau en 1965 (10) étudie la réponse de 12 psoriasiques et de 10 sujets sains de référence, à 8 antigènes dont la Trichophytine, le PPD, la Streptokinase-Streptodernase, la Toxoplasmine et trouve qu'il n'existe aucune différence de réponse entre ces 2 groupes ; les immunoelectrophorèses des protides étant toutes normales.

Leigheb, Albertazzi, Visetti, Mattiuz en 1967 (11) signalent eux aussi une longue survie des homogreffes chez les psoriasiques.

En conclusion Zackheim, et Arnold en 1972 affirment qu'étant donnée la fréquence des phénomènes de sensibilisation à la méchloréthamine, s'il existe une dépression des réactions de type hypersensibilité retardée elle doit être faible.

A toutes ces publications, notre propre étude confirme la présence de deux types de manifestations d'intolérance : type "irritatif" et type "allergique", c'est ce dernier seul qui est intéressant. En faveur d'un mécanisme immunologique à l'origine de cette intolérance conduisant à l'arrêt définitif du traitement à court ou moyen terme nous pouvons retenir :

- Une aggravation des phénomènes avec la durée du traitement, un délai d'apparition de ces phénomènes de quelques jours à semaines (sensibilisation préalable).

- la grande fréquence d'un réaction de type eczématiforme, appelée phénomène de sensibilisation, associant de façons diverses prurit, erythème, oedème, vésicules, parfois fièvre.

- Un nombre non négligeable de biopsies sur tests positifs montrent :

- Une histologie d'eczéma aigü ou d'atteinte eczématiforme plus ou moins nette,

- la persistance de tests positifs malgré un arrêt très prolongé du traitement,

- La sensibilisation à des concentrations de plus en

plus faibles de méchloréthamine.

A l'inverse un certain nombre d'éléments restent sans explication : tels que - l'existence de tests négatifs malgré des signes cliniques indiscutables de phénomène de sensibilisation (erreur technique ?)

- l'histologie de tests négatifs montrant une peau saine ou psoriasique.

Nous confirmons également l'absence de parallélisme entre les effets thérapeutiques et allergiques : les manifestations d'intolérance apparaissant alors comme un inconvénient à part entière, sans aucun avantage.

=o=o=o=o=o=o=o=o=

C O N C L U S I O N S

Le Psoriasis, dermatose chronique et fréquente, justifie malgré sa bénignité, une recherche thérapeutique approfondie étant donné l'importance de son retentissement physique et psychique dans la vie du patient.

Le traitement par méchloréthamine en applications locales est utilisé dans le service de Dermatologie de l'hôpital

Henri Mondor (Professeur R.TOURAINE) depuis mars 1971. Ce travail repose sur l'étude de 118 cas de Psoriasis dont le traitement a été débuté avant janvier 1974.

Les avantages de cette technique sont la propreté, la facilité d'emploi, l'utilisation en ambulatoire, l'absence de toute complication humorale.

Ce produit est surtout utilisé en traitement d'entretien par applications locales bi- ou tri-hebdomadaires d'une solution à 2.10^{-4} g/L sur tout le corps, espérant ainsi diminuer voire supprimer les récidives de la maladie.

I - L'emploi de la méchloréthamine est grévé d'incidents secondaires de type et de gravité variés, retrouvés dans 56 dossiers, dont 8 discutables, ce qui ramène à 48 cas/118 soit 40 % des Psoriasis traités par méchloréthamine.

- La pigmentation est un incident non rare mais minime : elle disparaît avec la diminution de la fréquence des applications.

- Les manifestations d'intolérance sont variées, souvent associées ; par ordre de fréquence, on note : du prurit dans 38 cas/56 (68 %), des brûlures dans 36 cas/56 (64 %), un érythème dans 21 cas/56 (37 %) ; elles surviennent une à deux heures après l'application et durent 12 à 24 heures, ou parfois plus.

- Nous avons réservé le terme de "phénomène de sensibilisation" à un type de réaction comportant au moins trois d

effets suivants : prurit, érythème, brûlures, vésiculation eczématiforme, oedème localisé sous-cutané. Il est retrouvé dans 18 cas/56 (32 %). Il apparaît d'emblée dans 11 cas/18 et dans 7 ca seulement cet incident ne se manifeste que secondairement après d'autres effets. Plus rares sont un oedème, des bulles, une érythrodermie, une poussée thermique.

La majorité de ces incidents (70 %) survient dans les 2 premiers mois.

- Leur évolution est très variable ; dans 11 des 32 dossiers utilisables sur ce point on retrouve le même type d'incident au cours du traitement, dans 8 autres il y a installation progressive d'un "phénomène de sensibilisation" ; dans les 13 cas restants aucun schéma ne peut être donné.

- Ces manifestations ont entraîné 35 arrêts définitifs du traitement, dont 15 dès les premières manifestations d'intolérance au cours des 2 premiers mois ; 20 après divers essai d'aménagement thérapeutique ayant permis de prolonger le traitemen de 4 mois en moyenne. Le pourcentage d'arrêts définitifs du traitement, pour intolérance, par rapport au nombre de patients encore en traitement pendant la période considérée, croît en fonction du temps entre 0 et 9 mois et chute ensuite brusquement à zéro : 3 % d'arrêts entre 0 et 3 mois, 9 % entre 3 et 6 mois, 13 % entre 6 et 9 mois.

Le "phénomène de sensibilisation " est responsable à lui seul de 13 arrêts définitifs du traitement (13/20 = 65 %).

Les 21 dossiers sans arrêt définitif de traitement pour intoléranc se répartissent ainsi : 7 intolérances discutables car limitées à des manifestations subjectives transitoires (on peut discuter un

effet "irritatif" de la méchloréthamine), 4 arrêts de traitement pour diverses causes (inefficacité, psychisme particulier,...), et 10 manifestations d'intolérance ayant permis une poursuite du traitement après diminution de la fréquence des applications.

- Toutes les tentatives d'aménagement de traitement faites pour atténuer l'intolérance ont été des échecs : adjonction de Corticoïdes Locaux, diminution même importante de la concentration de la solution de méchloréthamine, arrêt transitoire du traitement ne font que repousser au maximum de quelques mois l'échéance de l'arrêt définitif. Les seuls succès sont obtenus par la diminution de la fréquence des applications dans les manifestations discrètes d'intolérance.

Nous proposons donc, devant une manifestation d'intolérance à la méchloréthamine, la diminution de la fréquence des applications sans modification de la concentration ; dans la majorité des cas, ces manifestations d'intolérance persistent ou augmentent et obligeront à l'arrêt définitif du traitement. Sinon, on continuera le traitement sans voir réapparaître ces incidents.

II - L'étude allergologique par tests épicutanés montre une discordance entre les résultats des tests "open" (badigeonnage d'une surface cutanée plus ou moins étendue, laissée à l'air libre) et des "patch-tests" (recouverts par une pastille imperméable) : ces derniers sont toujours positifs pour des concentrations moindres (2 à 10 fois) que pour les test "open".

Sur 24 patients explorés, 19 ont des tests positifs dont 11 ont ét biopsiés.

Les résultats sont d'interprétation difficle, dans 5cas/11 il y a corrélation anatomo-clinique, les autres cas sont discordants en particulier dans un cas indiscutable de "phénomène de sensibilisation". L'histologie révèle une image d'eczéma dans 4 ca un aspect psoriasiforme dans 2 cas, un aspect sub.normal dans 1 cas et des lésions peu spécifiques dans 4 cas.

De plus il existe une évolution de la réponse des tests avec le temps, la positivité apparaissant pour une concentration de plus en plus faible en méchloréthamine.

III - Le mécanisme d'action de la méchloréthamine, dans le Psoriasis, n'est pas connu. Il n'existe pas de rapport entre manifestations d'intolérance et effet thérapeutique : les 7 meilleurs résultats ne présentent pas de manifestation d'intolérance pour un traitement d'une durée de 8 à 30 mois, les 20 plus mauvais résultats thérapeutiques présentent tous des incidents secondaires qui conduisent à l'arrêt définitif du traitement en moins de 6 mois.

La nature des intolérances est difficile à préciser ; il semble exister deux types de réactions : la plus fréquente serait de type "allergique" avec des caractères cliniques et histologique d'eczéma et évoluant progressivement vers l'aggravation ce qui conduit à l'arrêt définitif du traitement ; dans d'autres cas ce serait une réaction "irritative" se traduisant cliniquement par de sensations de prurit ou de brûlures transitoires survenant dans le minutes qui suivent une application, d'intensité modérée, permetta

la poursuite du traitement moyennant quelques précautions simples d'emploi telles que : ne pas badigeonner plis et muqueuses, bien laisser sécher avant de se rhabiller, éventuellement se doucher 3 heures après une application. Mais cette distinction est probablement artificielle.

Toutes les réserves dans l'emploi de la méchloréthamine, dûes à la fréquence des manifestations d'intolérance limitent l'intérêt de cette thérapeutique dans le Psoriasis. Cependant ses avantages sont tels qu'elle mérite d'être fréquemment tentée et permet un nombre apréciable de résultats positifs dans cette maladie chronique.

- o - o - o - o - o -

B I B L I O G R A P H I E

1. ADAIR ET BAGG.

Experimental and clinical studies on the treatment of cancer by dichloroethyl sulphide (mustard gas).

Ann. Surg, 1931, 93 : 190 - 199.

2. BOULVIN .

Chimiothérapie locale par la méchloréthamine hydrochloride ou Caryolysine dans le Psoriasis.

Thèse de Doctorat en médecine, Faculté de Créteil 1974

3. ELALOUF, GIRARD, DUREPAIRE ET GRUPPER.

Traitement des réticulo-hémopathies malignes par

badigeonnages avec la moutarde à l'azote.

Bull.Soc Fr. Derm. Syph 1970,77 : 783 -78

4. DE PAOLI.

Uber die toxische Reaktion und die Sensibiliesirung gegen 2,4 - Dinitrochlorobenzol bei Psoriasis Kranken.

Hautartz, 1953,4 : 319 - 320.

5. EPSTEIN ET MAIBACH.

Immunologic competence of patients with Psoriasis receiving cytotoxic drug therapy.

Arch. Derm.1965,92 : 56 - 58.

6. EPSTEIN ET UGEL.

Effects of topical mechlorethamine on skin lesions of Psoriasis.

Arch. Derm, 1970,102 : 504 - 506.

7. FRY ET MAC MINN.

Topical methotrexate in Psoriasis.

Arch. Derm, 1967,96 : 483.

8. HASERICK, RICHARDSON ET GRANT.

Remission of lesions in mycosis fungoïde following topical application of nitrogen mustard.

Cleveland Clin.Quart, 1959.56 : 144 -14

9. HEYDENREICH.

Topical treatment of Psoriasis with Triethylenethiophosphoramide (Thio-tepa).

Br.J.Derm.1971-81 : 182 - 185.

10. LANDAU, GROSS, NEWCOMER ET WRIGHT.

Immunologic response of patients with Psoriasis

Arch. Derm, 1965, 91 : 607 - 610.

11. LEIGHEB, ALBERTAZZI, VISETTI ET MATTIUZ.

Reattività immunologica della Psoriasi.

Minerva Dermatologica, 1967,42:153-15

12. MADISON ET HASERICK.

Topically applied mechlorethamine on 12 dermatoses.

Arch.Derm.1962. 86 : 143 - 147.

13. MANDY, TAYLOR ET HALPRIN.

Topically applied mechlorethamine in the treatment of Psoriasis.

Arch. Derm, 1971,103 : 272 - 276.

14. NEXMAND.

Skin sensitization to nitrogen mustard with reference to the cytologic differences between primary-irritant and eczematous reactions.

Dermatologica (Basel), 1950,100 :73 - 8

15. NURSE.

Effects of antimetabolits on epidermal structure.

Arch.Derm, 1963,87 : 258.

16. BAER, MICHAELIDES ET PRESTIA.

Failure to induce immune tolerance to nitrogen mustard.

J. of Invest. Derm, 1972,58 : 1 - 4.

17. STJERNSWARD ET LEVIN.

Delayed hypersensitivity-induced regression of human neoplasms.

Cancer, 1971, 28 : 628 - 639.

18. TAYLOR ET HALPRIN.

Topical use of mechlorethamine in the treatment of Psoriasis.

Arch. Derm, 1972, 106 : 362 - 364.

19. TOURAINE, REVUZ ET BOULVIN.

Chimiothérapie locale du Psoriasis par moutarde azotée.

Ann.Derm. Syph Paris, 1973,100 : 491-4

19bis . TOURAINE, REVUZ, MATHORET ET VERET.

Traitement du Psoriasis par la méchlorethamine en applications locales.

Congrès Derm. Montpellier - mai 1975

20. VAN SCOTT ET REINERTSON.

Morphologic and physiologic effects of chemotherapeutic agents in Psoriasis.

J. of Invest. Derm, 1959, 33 : 357 - 3

21. VAN SCOTT ET YU :

Antimitotic, antigenic and structural relationships of nitrogen mustard and its homologues.

J. of Invest. Derm, 1974, 62 : 378 - 383

22. WALDORF, HAYNES ET VAN SCOTT.

Cutaneous hypersensitivity and desensitization to mechlorethamine in patients with mycosis fungoïdes lymphoma.

Ann. Int. Med, 1967, 67 : 282 - 290.

23. ZACKHEIM, ARNOLD, FARBER ET COX.

Topical therapy of Psoriasis with mechlorethamine.

Arch. Derm, 1972, 105 : 702 - 706.